

English Abstract of (e)

TUMOR ANTIGEN

Publication number: JP2003000270
Publication date: 2003-01-07
Inventor: ITO KYOGO; YAMADA AKIRA
Applicant: ITO KYOGO
Classification:
- international: G01N33/50; A61K35/76; A61K39/00; A61K39/395; A61K48/00; A61P35/00; C07K14/47; C07K16/30; C12N1/15; C12N1/19; C12N1/21; C12N5/10; C12N15/09; C12P21/02; C12Q1/68; G01N33/15; G01N33/53; G01N33/566; G01N33/574; C12P21/02; G01N33/50; A61K35/66; A61K39/00; A61K39/395; A61K48/00; A61P35/00; C07K14/435; C07K16/18; C12N1/15; C12N1/19; C12N1/21; C12N5/10; C12N15/09; C12P21/02; C12Q1/68; G01N33/15; G01N33/53; G01N33/566; G01N33/574; C12P21/02; (IPC1-7): C12N15/09; A61K35/76; A61K39/00; A61K39/395; A61K48/00; A61P35/00; C07K14/47; C07K16/30; C12N1/15; C12N1/19; C12N1/21; C12N5/10; C12P21/02; C12Q1/68; G01N33/15; G01N33/50; G01N33/53; G01N33/566; G01N33/574
- european:
Application number: JP20010306811 20011002
Priority number(s): JP20010306811 20011002; JP20000304155 20001003; JP20010121452 20010419

Report a data error here

Abstract of JP2003000270
PROBLEM TO BE SOLVED: To find out a molecule (a tumor antigen) to be recognized by a cytotoxic T-cell, from a cell strain originated from human lung cancer.
SOLUTION: An HLA-A24 restrictive tumor-specific cytotoxic T-cell (GK-CTL) which recognizes HLA-A24 and a tumor antigen peptide and is activated therewith is established from a human lung cancer patient. A gene encoding the tumor antigen capable of being recognized by the tumor-specific cytotoxic T-cell is isolated and identified from the cDNA library of human lung cancer- originated cell strain 11-18 by a gene expression cloning method. Further, a peptide having the epitope of the tumor antigen is found out on the basis of the tumor antigen encoded in the obtained gene.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2003-270
(P2003-270A)

(43) 公開日 平成15年1月7日 (2003. 1. 7)

(51) Int.Cl. ⁷		識別記号		F I		サーチコード [*] (参考)	
C 1 2 N	15/09	Z N A		A 6 1 K	35/76	2 G 0 4 5	
A 6 1 K	35/76				39/00	H	4 B 0 2 4
	39/00				39/395	Z	4 B 0 6 3
	39/395				48/00		4 B 0 6 4
	48/00			A 6 1 P	35/00		4 B 0 6 5
		審査請求		未請求 請求項の数21 O L (全 227 頁)		最終頁に続く	
(21) 出願番号		特願2001-306811(P2001-306811)					
(22) 出願日		平成13年10月 2 日 (2001. 10. 2)					
(31) 優先権主張番号		特願2000-304155(P2000-304155)					
(32) 優先日		平成12年10月 3 日 (2000. 10. 3)					
(33) 優先権主張国		日本 (J P)					
(31) 優先権主張番号		特願2001-121452(P2001-121452)					
(32) 優先日		平成13年 4 月19日 (2001. 4. 19)					
(33) 優先権主張国		日本 (J P)					
特許法第30条第 1 項適用申請有り							
(71) 出願人		伊東 恭悟 596094371					
(72) 発明者		伊東 恭悟 佐賀県三養基郡基山町けやき台 2-25-9					
(72) 発明者		伊東 恭悟 佐賀県三養基郡基山町けやき台 2 丁目25番地 9 号					
(72) 発明者		山田 亮 福岡県小郡市三国ヶ丘 2-113					
(74) 代理人		100088904 弁理士 庄司 隆					
		最終頁に続く					

(54) 【発明の名称】 腫瘍抗原

(57) 【要約】

【課題】 ヒト肺癌由来の細胞株から、細胞傷害性T細胞により認識される分子 (腫瘍抗原) を見い出すこと。

【解決手段】 ヒト肺癌患者から、H L A - A 2 4 と腫瘍抗原ペプチドとを認識して活性化されるH L A - A 2 4 拘束性腫瘍特異的細胞傷害性T細胞 (G K - C T L) を樹立し、この腫瘍特異的細胞傷害性T細胞に認識される腫瘍抗原をコードする遺伝子を、遺伝子発現クローニング法を用いて、ヒト肺癌由来細胞株11-18のc D N Aライブラリーから単離・同定し、さらに、得られた遺伝子にコードされる腫瘍抗原に基づいて、該腫瘍抗原のエピトープを有するペプチドを見い出した。

最終頁に続く

1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 配列表の配列番号 1 から配列番号 7 6 6 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチド。

【請求項 2】 配列表の配列番号 1 から配列番号 7 6 6 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドからなる医薬。

【請求項 3】 配列表の配列番号 1 から配列番号 7 6 6 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドを含有する癌ワクチン。

【請求項 4】 肺癌または胃癌の治療に用いる請求項 2 または 3 に記載の医薬または癌ワクチン。

【請求項 5】 配列表の配列番号 1 から配列番号 7 6 6 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドを含有する細胞傷害性 T 細胞の誘導剤。

【請求項 6】 配列表の配列番号 1 から配列番号 7 6 6 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドを使用することを特徴とする細胞傷害性 T 細胞の誘導方法。

【請求項 7】 配列表の配列番号 1 から配列番号 7 6 6 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードするポリヌクレオチドまたはその相補鎖。

【請求項 8】 配列表の配列番号 1 から配列番号 7 6 6 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードするポリヌクレオチドであって、配列表の配列番号 7 6 7 から配列番号 7 7 4 のいずれか 1 に記載のポリヌクレオチドまたはその相補鎖。

【請求項 9】 配列番号 7 6 7 から配列番号 7 7 4 のいずれか 1 に記載のポリヌクレオチドであって、該ポリヌクレオチドがコードするポリペプチドが細胞傷害性 T 細胞を誘導するおおよび／または細胞傷害性 T 細胞により認識される、ポリヌクレオチドまたはその相補鎖。

【請求項 10】 請求項 7 から 9 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドまたはその相補鎖とストリメンジエンの条件下でハイブリダイゼーションするポリヌクレオチド。

【請求項 11】 請求項 7 から 10 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドまたはその相補鎖を含有する組換えベクター。

【請求項 12】 組換えベクターが発現組換えベクターである請求項 11 に記載の組換えベクター。

【請求項 13】 請求項 11 または 12 に記載の組換えベクターを導入されてなる形質転換体。

【請求項 14】 請求項 12 に記載の組換えベクターを導入されてなる形質転換体を培養する工程を含む、請求項 1 に記載のペプチドの製造方法。

【請求項 15】 請求項 1 に記載のペプチドを免疫学的に認識する抗体。

【請求項 16】 請求項 1 に記載のペプチドおおよび／または H L A - A 2 4 と相互作用して少なくとも H L A - A 2 4 拘束性細胞傷害性 T 細胞による該ペプチドの認識

2

を増強する化合物、おおよび／または請求項 7 から 10 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド若しくはその相補鎖と相互作用してその発現を増強する化合物の同定方法であって、請求項 1 に記載のペプチド、請求項 7 から 10 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドまたはその相補鎖、請求項 11 若しくは 12 に記載の組換えベクター、請求項 13 に記載の形質転換体、または請求項 15 に記載の抗体のうちの少なくとも 1 つを用いることを特徴とする方法。

【請求項 17】 請求項 16 に記載の方法により得られる化合物。

【請求項 18】 請求項 1 に記載のペプチドの少なくとも 1 つに対す H L A - A 2 4 拘束性細胞傷害性 T 細胞による認識を増強する化合物、または請求項 7 から 10 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド若しくはその相補鎖と相互作用してその発現を増強する化合物。

【請求項 19】 請求項 1 に記載のペプチド、請求項 7 から 10 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドまたはその相補鎖、請求項 11 または 12 に記載の組換えベクター、請求項 13 に記載の形質転換体、請求項 15 に記載の抗体、おおよび請求項 17 または 18 に記載の化合物のうちの少なくとも 1 つを含有することを特徴とする癌治療に用いる医薬組成物。

【請求項 20】 請求項 1 に記載のペプチドまたは請求項 7 から 10 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドを定量的あるいは定性的に測定する方法。

【請求項 21】 請求項 16 または 20 に記載の方法に使用する試薬キットであって、請求項 1 に記載のペプチド、請求項 7 から 10 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド、請求項 11 若しくは 12 に記載の組換えベクター、請求項 13 に記載の形質転換体、または請求項 15 に記載の抗体を少なくとも 1 つ以上含んでなる試薬キット。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、新規な腫瘍抗原に関するし、さらに詳しくは腫瘍特異的細胞傷害性 T 細胞により認識されるペプチド、該ペプチドをコードするポリヌクレオチドまたはその相補鎖、該ポリヌクレオチドまたはその相補鎖を含有する組換えベクター、該組換えベクターを含む形質転換体、該ペプチドに対する抗体、該ペプチドあるいは該ポリヌクレオチドまたはその相補鎖と相互作用を有する化合物、該ペプチドからなる細胞傷害性 T 細胞の誘導剤、これらの 1 種以上を含む医薬組成物、該ペプチドの製造方法、該ペプチドまたは該ポリヌクレオチド若しくはその相補鎖と相互作用を有する化合物の同定方法、該ペプチドを用いる細胞傷害性 T 細胞の誘導方法、該ペプチドまたは該ペプチドをコードしているポリヌクレオチドの測定方法、並びに該同定方法若しくは該測定方法に使用する試薬キットに関する。

50

【0002】

【従来の技術】生体における癌の排除には免疫系、特に細胞傷害性T細胞(Cytotoxic T Lymphocyte)が重要な役割を果たしている。癌患者の腫瘍局所には腫瘍細胞に対して傷害活性を示す細胞傷害性T細胞の浸潤が認められている(Arch. Surg. 126:200~205, 1990)。この腫瘍メラノーマにおいては初めて発見された。腫瘍細胞内で生成された腫瘍抗原は、細胞内で分解されて8乃至11個のアミノ酸からなるペプチド(腫瘍抗原ペプチド)になり、主要組織適合性抗原であるヒト白血球抗原(HLA)分子と結合して腫瘍細胞表面上に提示される。細胞傷害性T細胞はHLAと腫瘍抗原ペプチドとからなる複合体を認識して腫瘍細胞を傷害する。すなわち、細胞傷害性T細胞はHLA拘束性に腫瘍細胞を認識する。

【0003】HLAは細胞膜抗原であり、ほとんど全てクラスII抗原に発現している。HLAはクラスI抗原とクラスII抗原に大別されるが、細胞傷害性T細胞により抗原ペプチドと共に認識されるHLAはクラスI抗原である。HLAクラスI抗原はさらにHLA-A、HLA-B、HLA-C等に分類され、ヒトでは有核細胞がそれぞれ異なった量のHLA-A、HLA-B、またはHLA-Cを有している。また、その遺伝子は多型性に富むことが報告されている。例えば、HLA-AにはA1、A2、A24、およびA26等の、HLA-BにはB8、B27、およびB46等の、HLA-CにはCw3やCw6等の多型が存在する。そのため、それぞれのヒトが有するHLAの型は必ずしも同一ではない。また、細胞傷害性T細胞はHLAクラスI抗原と腫瘍抗原ペプチドとの複合体を認識するとき、HLAの型をも認識する。その上、HLAに結合可能な抗原ペプチドには、HLAの型(type)ごとにその配列にモチーフ(規則的配列)があることが知られている。

【0004】近年、細胞傷害性T細胞により認識される腫瘍抗原をコードする多くの遺伝子が、ヒトの癌細胞のCDNAから同定されている(Science, 254:1643~1647, 1991)(J. Exp. Med., 183:1185~1192, 1996)(J. Immunol., 163:4994~5004, 1999)。例えば、HER/neu(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92:432~436, 1995)、変異cdk(Science, 269:1281~1284, 1995)、そして変異CASP-8(J. Exp. Med., 186:785~793, 1997)等がその例としてあげられるが、これらは増殖性細胞および悪性形質転換体中に含まれる。【0005】また、腫瘍拒絶抗原遺伝子、およびT細胞抗原レセプター(TCR)を含む特異免疫に関与する因子が、過去10年において、メラノーマ、食道癌、およ

びその他の癌で同定されてきており、進行癌または転移性癌においてペプチドによる特異的免疫療法が検討されてきている。

【0006】現在欧米では、腫瘍抗原ペプチド投与することにより癌患者の体内の細胞傷害性T細胞を活性化させるワクチン療法の開発がなされており、メラノーマ特異的腫瘍抗原については臨床試験における成果が報告されている。例えば、メラノーマ抗原gp100ペプチドをメラノーマ患者に皮下投与し、インターロイキン-2(IL-2)を静脈注射投与することにより、42%の患者で腫瘍の縮小が認められている(Nature Medicine, 4:321, 1998)。このように腫瘍抗原は、ワクチンとして利用することにより、有効な癌治療効果を期待できる。

【0007】しかしながら、同定されている腫瘍抗原はメラノーマ由来のものが多く、発病頻度の高い上皮性の癌や腺癌由来の腫瘍抗原についての報告は少ない。また、癌の多様性を考えると、全ての癌細胞において同一の腫瘍抗原が同程度発現されているとは考えられない。もちろん、単一の腫瘍抗原を用いて細胞傷害性T細胞を活性化させる癌ワクチン療法によっても、該腫瘍抗原を有する癌の治療効果は得られない。しかし、癌の治療において特異的な細胞傷害性T細胞を惹起し、かつ癌の多様性に対応して高い治療効果を得るためには、癌の多様性に応じた数多くの新たな腫瘍抗原を発見し利用することが重要である。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明が解決しようとする課題は、腺癌、および上皮性の癌、例えば大腸癌や肺癌の患者の特異的免疫療法に有用な、細胞傷害性T細胞に認識される新規な腫瘍抗原を見い出して提供することである。

【0009】具体的には少なくともHLA-A24拘束性細胞傷害性T細胞により認識されるペプチドを提供することである。さらに詳しくは、HLA-A24拘束性細胞傷害性T細胞により認識されるペプチド、該ペプチドをコードするポリヌクレオチドまたはその相補鎖、該ポリヌクレオチドまたはその相補鎖を含有する組換えベクター、該組換えベクターを含む形質転換体、該ペプチドに対する抗体、該ペプチドあるいは該ポリヌクレオチドまたはその相補鎖と相互作用を有する化合物、該ペプチドからなる細胞傷害性T細胞の誘導剤、これらの1種以上を含む医薬組成物、該ペプチドの製造方法、該ペプチドまたは該ポリヌクレオチド若しくはその相補鎖と相互作用を有する化合物の同定方法、該ペプチドを用いる細胞傷害性T細胞の誘導方法、該ペプチドまたは該ペプチドをコードしているポリヌクレオチドの測定方法、並びに該同定方法若しくは該測定方法に使用する試薬キットを提供することである。

【0010】

【課題解決のための手段】本発明者らは、HLA-A24と腫瘍抗原ペプチドとを認識して活性化されるHLA-A24拘束性腫瘍特異的細胞傷害性T細胞(GKCTL)を、肺癌患者由来の細胞浸潤リンパ球(Tumor-Infiltrating Lymphocyte)(TIL)から樹立し、この腫瘍特異的細胞傷害性T細胞に認識され得る腫瘍抗原をコードする遺伝子を、遺伝子発現クロニング法を用いて、ヒト肺腺癌細胞株H1-18(HLA-A2402/O201)のcDNAライブラリーから単離・同定し、さらに、得られた遺伝子にコードされる腫瘍抗原に基づいて、該腫瘍抗原のエピトープを有するペプチドを見い出して、本発明を完成した。

【0011】すなわち本発明は、（１）配列表の配列番号１から配列番号７６６のいずれか１に記載のアミノ酸配列からなるペプチド、（２）配列表の配列番号１から配列番号７６６のいずれか１に記載のアミノ酸配列からなるペプチドからなる医薬、（３）配列表の配列番号１から配列番号７６６のいずれか１に記載のアミノ酸配列からなるペプチドを含有する癌ワクチン、（４）肺癌または腎癌の治療に用いる前記（２）または（３）の医薬または癌ワクチン、（５）配列表の配列番号１から配列番号７６６のいずれか１に記載のアミノ酸配列からなるペプチドを含有する細胞傷害性Ｔ細胞の誘導剤、（６）配列表の配列番号１から配列番号７６６のいずれか１に記載のアミノ酸配列からなるペプチドを使用することを特徴とする細胞傷害性Ｔ細胞の誘導方法、（７）配列表の配列番号１から配列番号７６６のいずれか１に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードするポリヌクレオチドまたはその相補鎖、（８）配列表の配列番号１から配列番号７６６のいずれか１に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードするポリヌクレオチドであって、配列表の配列番号７６７から配列番号７７４のいずれか１に記載のポリヌクレオチドまたはその相補鎖、

(9) 配列番号 767 から配列番号 774 のいずれかに記載のポリヌクレオチドであって、該ポリヌクレオチドがコードするポリペプチドが細胞傷害性 T 細胞を誘導するおよび／または細胞傷害性 T 細胞により認識される、ポリヌクレオチドまたはその相補鎖、(10) 前記(7)から(9)のいずれかのポリヌクレオチドまたはその相補鎖とストリンジエントな条件下でハイブリダイゼーションするポリヌクレオチド、(11) 前記(7)から(10)のいずれかのポリヌクレオチドまたはその相補鎖を含有する組換えベクター、(12) 組換えベクターが発現組換えベクターである前記(11)の組換えベクター、(13) 前記(11)または(12)の組換えベクターを導入されてなる形質転換体、(14) 前記(12)の組換えベクターを導入されてなる形質転換体を培養する工程を含む、前記(1)のペプチドの製造方法、(15) 前記(1)のペプチドを免疫学的に認識す

る抗体、(16)前記(1)のペプチドおよび／またはHLA-A24と相互作用して少なくともHLA-A24拘束性細胞傷害性T細胞による該ペプチドの認識を増強する化合物、および／または前記(7)から(10)のいずれかのポリヌクレオチド若しくはその相補鎖と相互作用してその発現を増強する化合物の同定方法であって、前記(1)のペプチド、前記(7)から(10)のいずれかのポリヌクレオチドまたはその相補鎖、前記(11)若しくは(12)の組換えベクター、前記(13)の形質転換体、または前記(15)の抗体のうちの少なくとも1つを用いることを特徴とする方法、(17)前記(16)の方法により得られる化合物、(18)前記(1)のペプチドの少なくとも1つに対するHLA-A24拘束性細胞傷害性T細胞による認識を増強する化合物、または前記(7)から(10)のいずれかのポリヌクレオチド若しくはその相補鎖と相互作用してその発現を増強する化合物、(19)前記(1)のペプチド、前記(7)から(10)のいずれかのポリヌクレオチドまたはその相補鎖、前記(11)または(12)の組換えベクター、前記(13)の形質転換体、前記(15)の抗体、および前記(17)または(18)の化合物のうちの少なくとも1つを含有することを特徴とする癌治療に用いる医薬組成物、(20)前記(1)のポリヌクレオチドまたは前記(7)から(10)のいずれかのペプチドまたは前記(16)または(20)の方法に使用する試薬キットであって、前記(1)のペプチド、前記(7)から(10)のいずれかのポリヌクレオチド、前記(11)若しくは(12)の組換えベクター、前記(13)の形質転換体、または前記(15)の抗体を少なくとも1つ以上含んでなる試薬キット、からなる。

【0012】 【発明の実施の形態】（腫瘍抗原遺伝子の同定）本発明者らは、日本人の多数においてみられるHLA-A分子の型であるHLA-A24と腫瘍抗原ペプチドとを認識して活性化されるHLA-A24拘束性腫瘍特異的細胞傷害性T細胞を、既報（J. Immunol., 163:4994~5004, 1999）に記載の方法で、肺癌患者由来の腫瘍浸潤リンパ球（Tumour-Infiltrating Lymphocyte）（TIL）から樹立した。以下、この細胞をGK-CTLと呼ぶ。このGK-CTLに認識され得る腫瘍抗原をコードする遺伝子を、遺伝子発現クローニング法を用いて、ヒト肺癌細胞株である1-18細胞（HLA-A2402/0201）のcDNAライブラリーから単離・同定した。さらに、得られた遺伝子にコードされる腫瘍抗原に基づいて、該腫瘍抗原のエピトープを有するペプチドを見い出した。

【0013】本明細書においてペプチドとは、ペプチド結合または修飾されたペプチド結合により互いに結合し

ている2個またはそれ以上のアミノ酸を含む物質を意味し、蛋白質、ポリペプチド、オリゴペプチド等を包含する。以降、アミノ酸配列を表記する場合、1文字にて表記する場合と3文字にて表記する場合がある。

【0014】また、腫瘍抗原とは腫瘍特異的な細胞傷害性T細胞に認識されるおよび／または細胞傷害性T細胞を誘導し得る、腫瘍細胞が有する蛋白質、ポリペプチド、またはペプチドを意味する。また腫瘍抗原ペプチドとは、該腫瘍抗原が腫瘍細胞内で分解されて生じるペプチドであり、HLA分子と結合して細胞表面上に提示されることにより細胞傷害性T細胞に認識されるおよび／または細胞傷害性T細胞を誘導し得るペプチドを意味する。また細胞傷害性T細胞を誘導し得るおよび／または細胞傷害性T細胞を誘導し得るアミノ酸配列の部位を腫瘍抗原エピトープ(腫瘍抗原決定基)という。

【0015】ここで、「認識する(recognize)」とは、認識するものが、認識される対象を他のものと見分けて認知し、例えば認知した対象に結合することとを意味する。特に、本明細書において、細胞傷害性T細胞(以下、CTLと略称することもある)が腫瘍細胞あるいは腫瘍抗原ペプチドを認識することは、CTLがHLAにより提示された腫瘍抗原ペプチドにT細胞受容体を介して結合することを意味する。「活性化する」とは、ある活性若しくは作用を有するものまたは状態を、さらに増強するまたは作動させることを意味する。特に、本明細書において、CTLが活性化することは、CTLがHLAにより提示された抗原を認識することにより、例えばIFN-γを産生すること、あるいはCTLが認識した標的細胞に対し細胞傷害性を示すことを意味する。「誘導する」とは、ある活性若しくは作用をほとんど持たないものまたは状態から、該活性若しくは該作用を発生させることを意味する。特に、本明細書において、抗原特異的なCTLを誘導することは、インビトロあるいはインビボにおいて、ある抗原を特異的に認識するCTLを分化および／または増殖させることを意味する。また、本明細書において細胞傷害性T細胞の誘導剤とは、ある抗原は特異的に認識するCD8陽性T細胞が存在しない状態から、該抗原を認識するCD8陽性T細胞が非常に多い割合で存在するような状態へと変化させる作用を示す薬剤を意味する。

【0016】(腫瘍抗原遺伝子の単離・同定) 本発明に係る腫瘍抗原をコードする遺伝子の単離・同定は、後述する実施例に詳細に示したように、11-18細胞のcDNAとHLA-A2402cDNAとをCOS-7細胞に共遺伝子導入し、該導入遺伝子が発現された細胞のうち、GK-CTLからのIFN-γ産生を促進するものを選択することにより行った。その結果、GK-CTLによりHLA-A24拘束性に認識される遺伝子産物

をコードする7種類のcDNAクローン、すなわちクローン5、クローン114、クローン50、クローン83、クローン111、クローン96、およびクローン122が得られた。

【0017】得られたcDNAクローンの塩基配列をダイデオキシヌクレオチドシークエンシング法により決定した。また、クローン114については、その塩基配列と部分的に相同性を有するクローン19-5-114が得られた。これらの塩基配列を配列表の配列番号767-774に記載した(下記の表1を参照)。これらの塩基配列について、GenBank等の既存のデータベースに対して相同性検索を行ったところ、下記に示すような遺伝子と相同性はあるものの、これらは新規な塩基配列を有するcDNAであった。見いだされた相同性の高いヒト由来遺伝子の塩基配列および推定アミノ酸配列は開示されているものの、これらが腫瘍抗原をコードしているという報告はない。

【0018】クローン5の塩基配列は、GenBank(アクセッション番号: Y17151、AF104943、AF085692、AF085690、AF009670、NM_003786)に登録されたMRP3遺伝子(Multidrug Resistance associated protein 3)のものと高い相同性が認められた。MRP3遺伝子は、ABC(ATP-binding cassette)トランスポーターに属し、その機能として多剤耐性への関与が報告されている。

【0019】クローン114の塩基配列は、GenBankにアクセッション番号: AF131846として登録されている機能未知の遺伝子であるクローン25028と部分的に相同性が認められた。クローン114は3648bpの塩基からなり、その3'側の塩基配列はAF131846の塩基配列の第197番目〜1676番目と相同であるが、その他の塩基配列には相同性はない。また、クローン19-5-114の塩基配列第185番目以降は、クローン114の塩基配列第2861番目以降と、またAF131846の塩基配列第907番目〜1676番目と相同であるが、第184番目はこれらと相同性は認められない。したがって、クローン114とクローン19-5-114とは選択的スプライシング変異体(alternative splicing variant)または同一ファミリーの別遺伝子であると考えられる。

【0020】クローン50の塩基配列は、GenBank(アクセッション番号: AK000393)に登録されている機能未知の遺伝子であるKIA4184(HttcDNA FLJ20386f1s)のものと高い相同性が認められた。しかしクローン50には多型や変異のある可能性がある。

【0021】クローン83の塩基配列は、GenBank

k にアクセシジョン番号 : A B O 2 4 7 4 5 として登録されている機能未知の遺伝子である F e 6 5 L 2 と相同性が認められた。クローン 8 3 は 4 2 0 0 b p の塩基よりなり、塩基配列第 1 5 8 番目～第 5 6 6 番目が、A B O 2 4 7 4 5 の塩基配列第 1 番目～第 4 0 9 番目と相同であるが他の塩基配列には相同性は認められなかった。

【0022】クローン 111 の塩基配列は、GenBank にアクセシジョン番号 : A F O 9 3 2 5 O、A J 1 3 0 8 9 4 として登録されている機能未知の遺伝子である p 3 8 I n t e r a c t i n g P r o t e i n のものと相同性が認められた。クローン 111 は 2 9 5 2 b p の塩基よりなり、塩基配列第 8 番目～第 5 7 9 番目が、A J 1 3 0 8 9 4 の塩基配列第 3 8 番目～第 8 5 4 番目と相同であるが他の塩基配列には相同性は認められなかった。

【0023】クローン 96 の塩基配列は、GenBank (アクセシジョン番号 : N M _ 0 0 6 5 2 7、Z 7 1 1 8 8) に登録された H B P 遺伝子 (H a i r p i n - B i n d i n g P r o t e i n, h i s t o n e) のものと相同であった。H B P 遺伝子は、R N A 結合蛋白質としてヒストン R N A 前駆体のプロセシングへの関与が報告されているが、腫瘍抗原としての報告はなされていない。

【0024】クローン 122 は、GenBank (アクセシジョン番号 : N M _ 0 0 6 0 0 7、A F O 6 2 3 4 7、A F O 6 2 3 4 6) に登録された機能未知の Z F N 216 遺伝子 (Z i n c F i n g e r P r o t e i n 216) の新規選択的スプライシング変異体 (a l t e r n a t i v e s p l i c i n g v a r i a n t) である。クローン 122 は 2 0 0 4 b p の塩基よりなり、塩基配列第 2 3 2 番目～第 2 0 0 4 番目は、N M _ 0 0 6 0 0 7 の塩基配列第 6 5 3 番目～2 4 2 5 番目と同一であるが、5' 末端側の塩基配列が異なる。

【0025】以下、クローン 5、クローン 114、クローン 19-5-114、クローン 50、クローン 83、クローン 111、クローン 96、およびクローン 122 を、それぞれ遺伝子 1、遺伝子 2、遺伝子 3、遺伝子 4、遺伝子 5、遺伝子 6、遺伝子 7、および遺伝子 8 と称することもある。また遺伝子 1～8 の遺伝子産物をそれぞれ遺伝子産物 1～8 と呼ぶ。

【0026】これら 8 つの遺伝子は腫瘍抗原をコードする遺伝子であり、上記のように細胞で発現させると、H L A - A 2 4 拘束性の C T L により認識され、該 C T L を活性化できる。これら各遺伝子がコードするアミノ酸配列を、各遺伝子毎にフレーム 1 (F L 1)、フレーム 2 (F L 2)、およびフレーム 3 (F L 3) の全読み取り枠について推定した。その結果得られた 5 個以上のアミノ酸からなるペプチドを、F L 1、F L 2、および F L 3 についてそれぞれ、クローン 5 は配列表の配列番号 118-24、配列番号 25-79、および配列番号 80

～117；クローン 114 は配列表の配列番号 118-175、配列番号 176-232、および配列番号 233-289；クローン 19-5-114 は配列表の配列番号 290-304、配列番号 305-321、および配列番号 322-332；クローン 50 は配列表の配列番号 333-344、配列番号 345-350、および配列番号 351-365；クローン 83 は配列表の配列番号 366-406、配列番号 407-437、および配列番号 438-479；クローン 111 は配列表の配列番号 480-529、配列番号 530-572、および配列番号 573-611；クローン 96 は配列表の配列番号 612-631、配列番号 632-663、および配列番号 664-675；並びにクローン 122 は配列表の配列番号 676-702、配列番号 703-732、および配列番号 733-766；に記載した。

【0027】(腫瘍抗原ペプチドの同定) 腫瘍抗原をコードする上記遺伝子から腫瘍抗原ペプチドを得るために、上記遺伝子 1～8 がコードするアミノ酸配列、並びに上記遺伝子と高い相同性を有する M R P 3、H B P、および Z F N の遺伝子産物のアミノ酸配列に基づいてペプチドを合成した。H L A に結合可能な腫瘍抗原ペプチドには、H L A の各型に応じて、そのアミノ酸配列にモチーフ (規則的配列) があることが知られている。そこで、H L A - A 2 4 に結合し得るペプチドについて、既報 [Kawano K. et al., Cancer Res. 60:3550-3558 (2000)] [Ibe M. et al., Immunogenetic 44:233-241 (1996)] に記載の方法により、9mer または 10mer のペプチドを設計し合成した。

【0028】合成した各ペプチドを、H L A - A 2 4 O 2 を遺伝子導入した C I R 細胞にパルスし、この細胞と G K - C T L とを共に培養して該 G K - C T L から産生される I F N - γ を測定し、これを指標にして G K - C T L により認識されるペプチドの選択を行った。合成したペプチドのうち、17 種類のペプチド (配列表の配列番号 1～17) (表 1) が、G K - C T L により認識され、G K - C T L の I F N - γ 産生を促進した。G K - C T L によって認識される上記 17 種類のペプチドのうち、M R P 3 由来の 4 種類、クローン 114 由来の 1 種類、クローン 19-5-114 由来の 1 種類、クローン 50 由来の 2 種類のペプチドについて、C T L 活性化作用の用量依存性を検討したところ、いずれも用量依存的に G K - C T L により認識され、該 G K - C T L の I F N - γ 産生を促進した。また、M R P 3 由来の 4 種類、クローン 114 由来の 2 種類、クローン 50 由来の 2 種類、クローン 83 由来の 2 種類、クローン 111 由来の 1 種類、クローン 96 由来の 1 種類のペプチドについて、癌患者から得た末梢血単核細胞から C T L を誘導し得るかを検討したところ、これらのペプチドはいずれも

癌患者から得た末梢血単核細胞から、標的細胞を認識してIFN- γ の産生を促進し且つ該標的細胞を傷害することが可能なCTLをインビトロで誘導した。すなわち、本発明において、HLA-A24拘束性にCTLを誘導および/または活性化することのできる17種類の腫瘍抗原ペプチドを得ることができた。さらに、MRP3由来のペプチドで誘導された上記CTLによる標的細胞

番号	ペプチド	アミノ酸配列	配列表の配列番号
P 1	MRP3-503	LYAWEPSTFL	配列番号 1
P 2	MRP3-692	AYVPOQAWI	配列番号 2
P 3	MRP3-765	VYSDADLFL	配列番号 3
P 4	MRP3-1293	NYSVRYRPGL	配列番号 4
P 5	114-1-275	IYGGFWFFPI	配列番号 5
P 6	114-3-54	IFQTNMDSL	配列番号 6
P 7	50-1-767	VFLPCDSWNL	配列番号 7
P 8	50-2-383	MFKEPVEVL	配列番号 8
P 9	83-2-974	LYTFGVLLNL	配列番号 9
P10	83-2-1056	FFLATLLIQL	配列番号 10
P11	83-3-297	SPKHSFAYTL	配列番号 11
P12	83-3-301	SFAYTLNFIL	配列番号 12
P13	111-3-815	KYCVLVWAI	配列番号 13
P14	96-3-380	KYLKLSSEL	配列番号 14
P15	96-3-412	IFSVCLSGGL	配列番号 15
P16	ZFN-20	PYGNPRTNGM	配列番号 16
P17	ZFN-189	DYKAEAAKI	配列番号 17

【0030】（ペプチド）本発明に係るペプチドは、ヒト肺癌細胞株11-18から得られた上記遺伝子1-8のいずれか1がコードするペプチドであり、好ましくは配列表の配列番号1-766、さらに好ましくは配列表の配列番号1-17のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドである。これらのペプチドは、HLA-A24拘束性の抗原特異的なCTLに認識されるので、該CTLを誘導および/または活性化する腫瘍抗原として使用できる。また、これらのペプチドは、腫瘍抗原エピトープを特定して腫瘍抗原ペプチドを得るための材料として使用できる。例えば、これらのペプチドのアミノ酸配列に基づいて、例えばHLA-A24結合モチーフに適合するものを設計し、該設計されたペプチドからHLA-A24拘束性CTLに認識されるものを選択することにより得られる。当該ペプチドは、HLA-A24と結合して抗原提示細胞表面上に提示され、かつCTLにより認識される腫瘍抗原エピトープとしての性質を有するものであればよく、少なくとも約5個以上の、好ましくは約7個以上、さらに好ましくは9個乃至10個のアミノ酸残基からなるペプチドである。特に好ましくは、配列表の配列番号1-17のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドである。

【0031】配列表の配列番号1、配列番号2、配列番号3、または配列番号4に記載のアミノ酸配列からなるペプチドは、クロニン5のFL1にコードされるペプチ

胞の認識が、該標的細胞のMRP3発現に関連することを見出し、上記CTLは該CTLの誘導に用いたペプチドを特異的に認識することにより、該ペプチドを発現する腫瘍細胞を傷害することを確認した。

【0029】
【表1】

ドであり、配列表の配列番号18に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。配列表の配列番号5に記載のアミノ酸配列からなるペプチドは、クロニン114のFL2にコードされるペプチドであり、配列表の配列番号230に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。配列表の配列番号6に記載のアミノ酸配列からなるペプチドは、クロニン19-5-114のFL3にコードされるペプチドであり、配列表の配列番号322に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。配列表の配列番号7または配列番号8に記載のアミノ酸配列からなるペプチドはそれぞれ、クロニン50のFL1またはFL2にコードされるペプチドであり、配列表の配列番号344または配列番号347に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。配列表の配列番号9または配列番号10に記載のアミノ酸配列からなるペプチドはクロニン83のFL2にコードされるペプチドであり、配列表の配列番号427に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。配列表の配列番号11または配列番号12に記載のアミノ酸配列からなるペプチドは、クロニン83のFL3にコードされるペプチドであり、配列表の配列番号447に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。配列表の配列番号13に記載のアミノ酸配列からなるペプチドはクロニン111のFL3にコードされ、配列表の配列番号606に記載のアミノ酸配列

からなるペプチドに含まれている。配列表の配列番号 14 または配列番号 15 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドは、クロニン 96 の F L 3 にコードされるペプチドであり、配列表の配列番号 68 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。配列表の配列番号 17 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドはクロニン 122 の F L 3 にコードされるペプチドであり、配列表の配列番号 737 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。したがって、配列表の配列番号 18、配列番号 230、配列番号 322、配列番号 344、配列番号 347、配列番号 427、配列番号 447、配列番号 606、配列番号 668、または配列番号 737 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドも、腫瘍抗原として H L A - A 24 拘束性 C T L により認識されるので、該 C T L の誘導および/または活性化のために好ましく使用できる。また、配列表の配列番号 16 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドは、公知遺伝子 Z F N 216 の遺伝子産物由来のペプチドであるが、このペプチドが H L A - A 24 拘束性 C T L に認識される腫瘍抗原ペプチドであるという報告はない。

【0032】上記ペプチドは、C T L を誘導および/または活性化するために、単独で使用してもよいし、2 つ以上を組み合わせ使用してもよい。腫瘍抗原を認識して活性化される C T L は、複数の腫瘍抗原を認識する細胞の集団であると考えられる。例えば、上記 G K - C T L から限界希釈法によって得られた複数の G K - C T L サブラインは、上記 7 種類の c D N A クローンをそれぞれ発現させた C O S - 7 細胞を認識する程度が異なっていた(実施例 3 および表 2 を参照)。このように、C T L は種々の抗原を認識する複数の細胞集団であることから、好ましくは上記ペプチドを 2 つ以上組み合わせ使用することが推奨される。

【0033】また、このように特定されたペプチドに 1 個乃至数個のアミノ酸の欠失、置換、付加、または挿入等の変異を導入したものであって、少なくとも H L A - A 24 拘束性 C T L により認識されるペプチドも本発明の範囲に含まれる。欠失、置換、付加、または挿入等の変異を導入する手段は自体公知であり、例えばウルマ一の技術 (S c i e n c e, 219: 666, 1983) を利用できる。このような変異の導入においては、当該ペプチドの基本的な性質(物性、活性、または免疫学的活性等)を変化させないという観点から、例えば、同族アミノ酸(極性アミノ酸、非極性アミノ酸、疎水性アミノ酸、親水性アミノ酸、陽性荷電アミノ酸、陰性荷電アミノ酸、芳香族アミノ酸等)の間での相互置換は容易に想定される。さらに、これら利用できるペプチドは、その構成アミノ基若しくはカルボキシル基等を修飾する等、機能の著しい変更を伴わない程度に改変が可能である。

【0034】(ポリヌクレオチド) 本発明に係るポリヌ

クレオチドは、ヒト肺癌細胞株 11-18 より得られた上記遺伝子 1-8 であって、配列表の配列番号 767-774 のいずれか 1 に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドまたはその相補鎖である。配列表の配列番号 767 に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは配列表の配列番号 18-24 (F L 1)、配列番号 25-79 (F L 2)、および配列番号 80-117 (F L 3) のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードしている。配列表の配列番号 768 に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは配列表の配列番号 118-175 (F L 1)、配列番号 176-232 (F L 2)、および配列番号 233-289 (F L 3) のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードしている。配列表の配列番号 769 に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは配列表の配列番号 290-304 (F L 1)、配列番号 305-321 (F L 2)、および配列番号 322-332 (F L 3) のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードしている。配列表の配列番号 770 に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは配列表の配列番号 333-344 (F L 1)、配列番号 345-350 (F L 2)、および配列番号 351-365 (F L 3) のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードしている。配列表の配列番号 771 に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは配列表の配列番号 366-406 (F L 1)、配列番号 407-437 (F L 2)、および配列番号 438-479 (F L 3) のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードしている。配列表の配列番号 772 に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは配列表の配列番号 480-529 (F L 1)、配列番号 530-572 (F L 2)、および配列番号 573-611 (F L 3) のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードしている。配列表の配列番号 773 に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは配列表の配列番号 612-631 (F L 1)、配列番号 632-663 (F L 2)、および配列番号 664-675 (F L 3) のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードしている。配列表の配列番号 774 に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは配列表の配列番号 676-702 (F L 1)、配列番号 703-732 (F L 2)、および配列番号 733-766 (F L 3) のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードしている。

【0035】また、本発明に係るポリヌクレオチドは、配列表の配列番号 1-766 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチド、好ましくは配列番号 1-17 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなる腫瘍抗原ペプチドをコードするものおよびその相補鎖であってもよい。さらに、本発明に係るポリヌクレオチドは、本発明に係るペプチドの腫瘍抗原エピトープをコードする領

域に対応する少なくとも約 15 個以上、好ましくは約 21 ～ 30 個以上の塩基配列からなるポリヌクレオチドおよびその相補鎖であってもよい。この有用なポリヌクレオチドの選択および塩基配列の決定は、例えば公知の蛋白質発現系を利用して、発現させたペプチドの C T L による認識および／または C T L 誘導能の確認を行うことにより可能である。

【0036】さらに、上記ポリヌクレオチドにストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドも本発明の範囲に包含される。ポリヌクレオチド分子として DNA 分子を代表例にとると、「DNA 分子にストリンジェントな条件下でハイブリダイズする DNA 分子」は、例えば Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Sambrook 編、コールド・スプリング・ハーバー・ラボラトリー・プレス、ニューヨーク、1989 年) 等に記載の方法によって得ることができる。ここで、「ストリンジェントな条件下でハイブリダイズする」とは、例えば、 $6 \times \text{SSC}$ 、 $0.5\% \text{ SDS}$ および $50\% \text{ ホルムアミド}$ の溶液中で 42°C にて加温した後、 $0.1 \times \text{SSC}$ 、 $0.5\% \text{ SDS}$ の溶液中で 68°C にて洗浄する条件でも依然として陽性のハイブリダイズのシグナルが観察されることを表す。

【0037】上記ポリヌクレオチドは、HLA-A24 を有する細胞で発現させたときに、HLA-A24 拘束性の抗原特異的な C T L を誘導することおよび／または該 C T L により認識されることができる。また、該ポリヌクレオチドは、その 3' 末端にポリ (A) 構造を有しているが、ポリ (A) の数は腫瘍抗原として作用するアミノ酸のコード部位に影響するものではなく、該ポリヌクレオチドの有するポリ (A) の数は特に限定されるものではない。

【0038】本発明に係るポリヌクレオチドは、いずれも本発明に係るペプチドの製造に有用な遺伝子情報を提供するものであり、あるいは核酸としての試薬・標準品としても利用できる。

【0039】(組換えベクター) 上記ポリヌクレオチドを適当なベクター DNA に組み込むことにより、組換えベクターが得られる。用いるベクター DNA は、宿主の種類および使用目的により適宜選択される。ベクター DNA は、天然に存在するものを抽出したもの、増殖に必要な部分以外の DNA の部分が一部欠落しているものでもよい。例えば、染色体、エピソードおよびウイルス由来のベクター、例えば細菌プラスミド由来、バクテリオファージ由来、トランスポゾン由来、酵母エピソード由来、挿入エレメント由来、酵母染色体エレメント由来、例えばバキエロウイルス、パポバウイルス、SV40、ワクシニアウイルス、アデノウイルス、鶏痘ウイルス、仮性狂犬病ウイルスおよびレトロウイルス等のウイルス由来のベクター、並びにそれらを組み合わせたベ

クター、例えばプラスミドおよびバクテリオファージの遺伝学的エレメント由来のベクター、例えばコスミドおよびファージミド等をあげることができる。また、目的により発現ベクターやクロニングベクター等を用いることができる。

【0040】組換えベクターは、目的の遺伝子配列と複製として制御に関する情報を担持した遺伝子配列、例えばプロモーター、リボソーム結合部位、ターミネーター、シグナル配列、エンハンサー等、とを構成要素とし、これらを自体公知の方法により組み合わせて作製される。前記ベクター DNA に本発明に係るポリヌクレオチドを組み込む方法は、自体公知の方法を適用し得る。例えば、適当な制限酵素を選択、処理して DNA を特定部位で切断し、次いで同様に処理したベクターとして用いる DNA と混合し、リガーゼによって再結合する方法が用いられる。あるいは、目的のポリヌクレオチドに適当なリンカーをライゲーションし、これを目的に適したベクターのマルチクロニングサイトに挿入することによっても、所望の組換えベクターを得ることができる。

【0041】(形質転換) 上記ポリヌクレオチドが組み込まれたベクター DNA を、自体公知の宿主、例えば大腸菌、酵母、枯草菌、昆虫細胞、または動物細胞等に自体公知の方法で導入することにより形質転換体を得られる。遺伝子の導入を行う場合、より好ましい系としては遺伝子の安定性を考慮するならば染色体内へのインテグレート法があげられるが、簡便には核外遺伝子を利用した自律複製系を用いることができる。ベクター DNA の宿主細胞への導入は、例えば、Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Sambrook 編、コールド・スプリング・ハーバー・ラボラトリー・プレス、ニューヨーク、1989 年) 等に記載されている標準的な方法により行うことができる。具体的には、リン酸カルシウムトランスフェクション、DEAE-デキストラン媒介トランスフェクション、マイクロインジェクション、陽イオン脂質媒介トランスフェクション、エレクトロポレーション、形質導入、スクレーピング (scrape loading)、バラスト導入 (ballistic introduction) および感染等を例示できる。

【0042】(ペプチドの製造) 上記形質転換体に導入するベクター DNA として発現ベクターを使用すれば、本発明に係るペプチドを提供可能である。上記ポリヌクレオチドが組み込まれた発現ベクター DNA を導入した形質転換体は、各々の宿主に最適な自体公知の培養条件で培養される。培養は、形質転換体により発現される本発明に係るペプチドの作用、特に少なくとも C T L を誘導および／または活性化する作用あるいは宿主中または宿主外に産生された該ペプチドまたはペプチド量を指標にして行ってもよいし、培地中の形質転換体量を指標に

して継代培養若しくはバッチ培養を行ってもよい。

【0043】本発明に係るペプチドは、通常のペプチド化学において知られる方法でも製造できる。例えば、ペプチド合成（丸善）1975年、“*Peptide Synthesis, Interscience, New York, 1996*”が例示されるが、無論既知の方法が広く利用可能である。

【0044】本発明に係るペプチドの回収は、該ペプチドのCTLによる認識を指標にして、例えば該CTLからのIFN- γ 産生量を指標にして、分子篩、イオンカラムクロマトグラフィー、若しくはアフィニティクロマトグラフィー等の方法を組み合わせて、または硫酸やアムニウム塩を用いて溶解度差に基づく分画手段によって精製回収できる。より好ましくは、本発明に係るペプチドのアミノ酸配列の情報に基づいて該アミノ酸配列に特異的な抗体を作製し、得られたポリクローマル抗体またはモノクローマル抗体によって、特異的に吸着回収する方法を用いる。

【0045】（抗体）本発明に係る抗体は、上記ペプチドを抗原として用いて作製する。抗原は上記ペプチド自体でもまたはその断片でもよく、少なくとも5個、構成好ましくは少なくとも8個乃至10個のアミノ酸で構成される。上記ペプチドに特異的な抗体を作製するためには、該ペプチドに固有なアミノ酸配列からなる領域を用いることが好ましい。このアミノ酸配列は、必ずしも該ペプチドのアミノ酸配列と相同である必要はなく、該ペプチドの立体構造上の外部への露出部位が好ましく、露出部位のアミノ酸配列が一次構造上で不連続であっても、該露出部位について連続的なアミノ酸配列であればよい。抗体は、免疫学的に該ペプチドを結合または認識する限り特に限定されない。この結合または認識の有無は、公知の抗原抗体結合反応によって決定される。

【0046】抗体を産生するためには、自体公知の抗体作製法を利用できる。例えば、本発明に係るペプチドを、アジュバントの存在または非存在下で単独または担体に結合して動物に投与し、体液性応答および/または細胞性応答等の免疫誘導を行うことにより得られる。担体は、それ自体が宿主に対して有害作用をおこさなければ特に限定されず、例えばゼラロース、重合アミノ酸、アルブミン等が例示される。免疫される動物は、マウス、ラット、ウサギ、ヤギ、ウマ等が好適に用いられる。

【0047】ポリクローマル抗体は、上記免疫手段を施された動物の血清から自体公知の抗体回収法によって取得される。好ましい手段として免疫アフィニティクロマトグラフィー法が挙げられる。

【0048】モノクローマル抗体を生産するためには、上記の免疫手段が施された動物から抗体産生細胞（例えば、脾臓またはリンパ節由来のリンパ球）を回収し、自体公知の永続増殖性細胞（例えば、P3-X63-Ag

8株等のミエローマ株）への形質転換手段を導入することによって行われる。例えば、抗体産生細胞と永続増殖性細胞とを自体公知の方法で融合させてハイブリドーマを作成してこれをクローン化し、上記ペプチドを特異的に認識する抗体を生産するハイブリドーマを選別し、該ハイブリドーマの培養液から抗体を回収する。

【0049】かくして得られた、上記ペプチドを認識し結合し得るポリクローマル抗体またはモノクローマル抗体は、該ペプチドの精製用抗体、試薬、または標識マーカー等として利用できる。

【0050】（スクリーニング）上記ペプチド、これらをコードするポリヌクレオチドおよびその相補鎖、上記組換えベクター、該組換えベクターを導入されてなる形質転換体、またはこれらを免疫学的に認識する抗体は、単独または複数数を組み合わせることにより、CTLによる該ペプチドの認識を増強し得る物質の同定に有効な手段を提供する。同定方法は、自体公知の医薬品スクリーニングシステムを利用して構築できる。例えば、実施例に示したように、腫瘍抗原ペプチドをパルスした抗原提示細胞によるCTLの誘導および/または該抗原提示細胞のCTLによる認識を、CTLからのIFN- γ 産生量を指標にして測定する実験系を用い、ここに被検物質を加えることにより、CTLによる本発明に係るペプチドの認識を増強する物質を選別できる。この実験系は同定方法の1つを説明するものであり、本発明に係る同定方法はこれに限定されない。

【0051】本発明は、上記同定方法によって得られた化合物も対象とする。該化合物は、本発明に係るペプチド、例えば配列表の配列番号1〜76のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチド、好ましくは配列表の配列番号1〜17のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチド、および/またはHLA-A24と相互作用してHLA-A24拘束性CTLによる該ペプチドの認識を増強する化合物であり得る。また、本発明に係るポリヌクレオチドと相互作用してその発現を増強する化合物等も本発明の範囲に包含される。かくして選別された化合物は、生物学的有用性と毒性のバランスを考慮して選別することにより、医薬組成物として調製可能である。

【0052】（医薬組成物）本発明に係るペプチドは、腫瘍抗原として、HLA-A24拘束性に抗原特異的なCTLを誘導および/または活性化するために使用できる。すなわち、上記ペプチドを使用することを特徴とするCTLの誘導方法並びに上記ペプチドを含有するCTLの誘導剤も、本発明の範囲に包含される。

【0053】また、本発明に係るペプチド、該ペプチドをコードするポリヌクレオチドおよびその相補鎖、本発明に係る組換えベクター、該組換えベクターを導入した細胞、該ペプチドを免疫学的に認識する抗体、該ペプチドおよび/またはHLA-A24と相互作用してCTL

による該ペプチドの認識を増強する化合物、または該ポリヌクレオチドと相互作用してその発現を増強する化合物を、単独または複数組み合わせることによる、これらのうち少なくとも1つを含む有する医薬組成物を提供できる。HLA-A重鎖領域の多型の1つであるHLA-A24対立遺伝子(allele)は、日本人の人口の約60% (多くは、その95%の遺伝型がA2402である)、コカサス人の20%、アフリカ人の12%でみられることから、本発明に係る医薬組成物は、多数の患者においてその効果を期待できる。

【0054】さらに、本発明に係るペプチド、例えばMRP3のmRNAは、肺癌細胞株、卵巣癌細胞株、および腎癌細胞株(肺癌細胞株: I1-18, QG56, SQ-1, RERF-LCM, SLC1-Sq, LC65A, RERF-LCA1, LK79, PC-9, およびI-87; 卵巣癌細胞株: KOC-3S, KOC-5C, KOC-7C, TYK-nu, RMUG-S, RMG-1, TOC-2, MCAS, RTSG, およびRK-N; 腎癌細胞株: PC93, RC30-14, PC3, VMRC-RCW, TUHR-4TKB, TUHR-1OTKB, RCC-1ORGB, およびLNCap)等が発現している。また、肺癌、腎癌、大腸癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、および口腔癌の各患者由来の種々組織においてもMRP3の発現が認められた。従って、上記医薬組成物は癌の治療、例えば肺癌、腎癌、大腸癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、および口腔癌等の治療において有用である。

【0055】具体的には、例えば本発明に係るペプチドからなる医薬、さらに本発明に係るペプチドを含む有する医薬組成物は、いわゆる癌ワクチンとして使用できる。このとき、細胞性免疫の賦活のために、本発明に係るペプチドは適当なアジュバントの存在または非存在下で、単独で用いるかまたは担体に結合して用いる。担体は、限定されず、例えばセルロース、重合アミノ酸、アルブミン等が例示される。剤形は、自体公知のペプチドを製剤化する手段を応用して適宜選択できる。その投与量は、CTLによる該ペプチドの認識の程度により変化するが、一般的には活性本体として0.1mg~10mg/日/成人ヒト、好ましくは0.1mg~10mg/日/成人ヒトである。これを数日乃至数ヶ月に1回投与する。

【0056】または、患者の末梢血より単核細胞面分を採取し、本発明に係るペプチドと共に培養し、CTLが誘導および/または活性化された該単核細胞面分を患者の血液中に戻すことによっても、有効な癌ワクチン効果を得られる。培養するときの単核細胞濃度、本発明に係るペプチドの濃度等の培養条件は、簡単な実験により決定できる。また、培養時、インターロイキン-2等のリンパ球増殖能を有する物質を添加してもよい。

【0057】癌ワクチンとして本発明に係るペプチドを使用する場合、1つのペプチドのみでも癌ワクチンとして有効であるが、複数の種類の上記ペプチドを組み合わせて使用することもできる。癌患者のCTLは複数の腫瘍抗原を認識する細胞の集団であるため、1種類のペプチドを癌ワクチンとして使用するより複数の組み合わせる癌ワクチンとして使用する方が、より高い効果が得られるときがある。さらに、本発明に係るペプチド、例えばMRP3の腫瘍細胞株における発現が、一般的に知られている抗癌剤、例えばドキソルビシンやシスプラチン等によって増加することが報告されていることから(Enur. J. Cancer, 32: 94-657, 1996) (Multidrug Resistance in Cancer Cells: 98-107, New York: John Wiley & Sons, 1996) [J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda), 92: 1295-1302, 2000]、本発明に係るペプチド、医薬組成物、または癌ワクチンを、これら抗癌剤と共に用いたときに、癌に対する高い防止および/または治療効果が得られることがあることは容易に想到できる。

【0058】本発明に係るペプチドをコードするポリヌクレオチドおよびその相補鎖は、癌の、例えば肺癌、胃癌、大腸癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、および口腔癌等の遺伝子治療のために有用である。これらポリヌクレオチドをベクターに担持させ、直接体内に導入する方法またはヒトから細胞を採取したのち体外で導入する方法があるが、いずれも利用できない。ベクターとしては、レトロウイルス、アデノウイルス、ワクシニアウイルス等が知られているが、レトロウイルス系が推奨される。無論これらウイルスは複製欠陥性である。その投与量は、CTLによる該ポリヌクレオチドがコードするペプチドの認識の程度により変化するが、一般的には本発明に係る腫瘍抗原ペプチドをコードするDNA含量として0.1μg~50mg/日/成人ヒト、好ましくは1μg~50mg/日/成人ヒトである。これを数日乃至数ヶ月に1回投与する。

【0059】(診断のための測定方法および試験) 本発明に係るペプチド、該ペプチドをコードするポリヌクレオチドおよびその相補鎖、並びに該ペプチドを免疫学的に認識する抗体は、それ自体を単独で、診断マーカーや試薬等として使用可能である。また本発明は、これらのうちの1種またはそれ以上を充填した、1個またはそれ以上の容器を含んだ試薬キットも提供する。なお、製剤化にあたっては、自体公知のペプチド、ポリヌクレオチド、または抗体等それぞれにに応じた製剤化手段を導入すればよい。

【0060】本発明に係るペプチドの発現または活性に関連した疾患の診断手段は、例えば該ペプチドをコードしているポリヌクレオチドとの相互作用や反応性を利

用して、相応する核酸の存在量を決定すること、および／または当該ペプチドについて個体中の生体内分布を決定すること、および／または当該ペプチドの存在、個体由来の試料中の存在量を決定することによって行われる。すなわち、本発明に係るペプチドまたはこれらをコードしている核酸を診断マーカーとして定性的にあるいは定量的に測定する。試料中の当該ペプチドまたはこれは定量的に測定する。核酸の定量的または定性的な測定方法は当業者に周知の方法を利用できる。このような測定法には、ラジオリソト分析および酵素免疫相法 (ELISA) 等がある。また、核酸は、例えば増幅、PCR、RT-PCR、RNAアーゼ保護、ノーザンブロッティングおよびその他のハイブリダイゼーション法を用いてRNAレベルでの検出および定量ができる。

【0061】測定される試料として、個体由来の細胞、例えば血液、尿、唾液、髄液、組織生検または剖検材料等を例示できる。また、測定される核酸は、上記各試料から自体公知の核酸調製法により得られる。核酸は、ゲノムDNAを検出して直接使用してもよく、あるいは分析前にPCR若しくはその他の増幅法を用いることにより酵素的に増幅してもよい。RNAまたはcDNAを同様に用いてもよい。また、正常遺伝子型との比較において、増幅生成物のサイズ変化により欠失および挿入を検出できる。増幅DNAを標識した上記ペプチドをコードするDNAにハイブリダイゼーションさせることにより点突然変異を同定できる。

【0062】上記測定により本発明に係るペプチドおよび該ペプチドをコードするDNAの変異、減少、増加を検出することにより、当該ペプチドが関連する疾患、例えば、肺癌、胃癌、大腸癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、および口腔癌等の診断が可能になる。

【0063】

【実施例】以下に実施例をあげて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【実施例1】 (HLA-A24拘束性CTLの樹立) HLA-A24拘束性の腫瘍特異的細胞傷害性Tリンパ球株 (CTL) は、肺癌患者 (HLA-A2402/AO206) の腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) から、文献に記載の方法に準じて樹立した (Int. J. Cancer, 81: 459~466, 1999, J. Immunol., 163: 4997~5004, 1999)。まず、肺癌患者から得たTILを100U/mlの組換えヒト・インターロキン-2 (IL-2) を添加して50日以上長期培養した。培養7日毎にこれらIL-2活性化TILの一部を採取し、種々の腫瘍細胞または正常細胞と共に培養して、IFN- γ 産生の測定により、そのCTL活性を測定した (J. Immunol., 163: 4997~5004, 1999)。IFN- γ の測

定は、酵素免疫相法 (ELISA) により行った。

【0064】得られたCTL (以下、GK-CTLと呼ぶ) は図1に示すように、HLA-A2402+11-18肺癌細胞株、Sq-1肺癌細胞、およびPC9肺癌細胞を認識し、IFN- γ を産生した。しかし、HLA-A24-腫瘍細胞、COS-7細胞、およびVAT13細胞を認識しなかった。このことから、GK-CTLが、HLA-A24拘束性CTLであることが確認された。

【0065】なお、上記腫瘍細胞のHLAクラスI対立遺伝子の遺伝子型は、既報 (Canc. Immunol. Immunother., 48: 147~152, 1999) に記載されている。また上記患者のHLAクラスIの抗原型は、末梢血単核細胞 (PBMC) を用いて従来の血清学的方法で決定した。さらに、HLA-A2/A24サブタイプは、配列特異的オリゴヌクレオチドプローブ法とDNA配列決定法 (ダイデオキシセクレオチドシーケンシング法) によって決定した。

【0066】

【実施例2】 (腫瘍抗原をコードするcDNAクローンの単離・同定) 実施例1で得たGK-CTLにより認識されるヒト肺癌細胞株11-18の腫瘍抗原をコードする遺伝子は、既知の方法 (J. Immunol., 163: 4997~5004, 1999) に準拠して単離・同定した。まず、11-18細胞のpoly (A) + RNAをcDNAに転換してSalIアダプターにライゲーションし、発現ベクターpCMV-SPORT-2 (Invitrogen社製) に挿入した。また、HLA-A2402のcDNAを、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) によって得、真核細胞発現ベクターpCR3 (Invitrogen社製) にクローン化した。

【0067】11-18細胞から得られた上記cDNAクローンは100クローンずつプールし、各ウエル毎にプールしたcDNAの200ngと、HLA-A2402のcDNAの200ngとを、100 μ lのlipofectamine (Invitrogen社製) / Opti-MEM (Invitrogen社製) 1:200混合物中で30分間混合した。この混合物の50 μ lをCOS-7細胞 (1 \times 10⁵) に加え、6時間インキュベーションして共遺伝子導入した。次いで10% FCSを含むRPMI-1640培地を加えて2日間培養し、GK-CTL (2 \times 10⁴) を各ウエルに添加した。さらに18時間インキュベーションした後に、上清の100 μ lを採り、産生されたIFN- γ をELISAで測定し、cDNAライブラリーのプールをスクリーニングした。このとき、ネガティブコントロールとして遺伝子を導入していないCOS-7細胞を標的細胞としてGK-CTLによるIFN- γ 産生を検討し、産生されたIFN- γ の値をバックグラウンドとして各測定値から減算した。

【0068】その結果、CTLからのIFN- γ 産生を促進した上記11-18細胞cDNAライブラリーのプールについて再現性を確認し、次いで当該再現性が確認されたcDNAプールから個別にクローンを取り出し、上記同様にスクリーニングを行って、CTLに認識される独立プール由来のクローンを選別した。さらに、得られたクローンの用量依存性を上記同様の方法で確認し、最終的に8種類のクローン、すなわちクローン5、クローン114、クローン50、クローン83、クローン19-11、クローン96、クローン122、クローン19-5-114を得た。これら8種類のcDNAクローンは、それぞれHLA-A2402cDNAと共にCOS-7細胞に共遺伝子導入したときは、用量依存的にGK-CTLにより認識されてIFN- γ 産生を促進した。しかし、これらのcDNAクローンをHLA-A2602cDNAと共に共遺伝子導入したときには、GK-CTLからのIFN- γ 産生の促進は観察されなかった。クローン5、クローン114、クローン50、クローン83、クローン111、クローン96、およびクローン122について、それぞれ図2～図8に示す。このことから、得られたcDNAクローンがHLA-A24拘束性にGK-CTLにより認識され得る腫瘍抗原をコードしていることが確認された。一方、発現ペクターPCM V-SPORT-2のみを各型のHLAと共に共遺伝子導入したCOS-7細胞では、GK-CTLからのIFN- γ 産生は促進されなかった（図示せず）。

【0069】得られたcDNAクローンの塩基配列の決定は、DNAシークエンシングキット（Perkin-Elmer社製）を用い、ABI PRISM™ 377 DNA Sequencer（Perkin-Elmer社製）を使用し、ダイデオキシヌクレオチドシークエンシング法により行った。さらに、得られた各塩基

CTLサブライン

OTLサブライン	インターフェロニン- γ (pg/ml)							
	20-25 (MRP3)	40-50	60-83	80-96 (HBP)	120-111	120-114	40-2122 (ZFN)	
GK-OTL親株	114	196	135	93	129	128	72	
131	22	56	16	0	0	0	0	
415	0	44	0	0	0	0	0	
813	29	50	0	45	0	6	5	
823	0	0	102	0	0	0	0	
D5	0	0	67	0	0	0	0	
4015	149	6	112	25	3	0	0	
4029	190	0	41	30	60	0	25	
8024	0	0	0	0	92	0	0	

【0072】

【実施例4】（腫瘍抗原ペプチドの調製およびそのCTL誘導活性）実施例2で単離・同定した腫瘍抗原をコードする8種類の遺伝子から腫瘍抗原ペプチドを得るために、まずHLA-A24に結合し得るモチーフ（規則的配列）に基づいて、既報 [Kawano K. et al., Cancer Res. 60:3550-3558 (2000)] [Ibe M. et al., Imm

配列（配列表の配列番号767774）から、各遺伝子がコードするアミノ酸配列をフレーム1、フレーム2、フレーム3の読み取り枠について推定した。また、クローン19-5-114は、シークエンシングの結果、クローン114の選択的サブライニング変異体であることが判明した。

【0070】

【実施例3】（GK-CTLサブラインの樹立）GK-CTLサブラインは、GK-CTL親株から、限界希釈培養（0.3、0.5、1、2および4細胞/ウェル）によって樹立した [J. Immunol., 163, 4997-5004, 1999]。これらのサブラインは、上記遺伝子の各100ng/ウェルとHLA-A2402cDNAの100ng/ウェルとを共遺伝子導入したCOS-7細胞または腫瘍細胞と細胞比1:1で培養し、そのIFN- γ 産生量を指標として選択したものである。これらサブラインのうち、4種類のCTLサブラインがクローン5（MRP3）、3種類のCTLサブラインがクローン50、5種類のCTLサブラインがクローン83、3種類のCTLサブラインがクローン96（HBP）、3種類のCTLサブラインがクローン111、1種類のCTLサブラインがクローン114、および2種類のCTLサブラインがクローン122（ZFN）を発現したCOS-7細胞に対して反応性を示した（表2）。すなわち、CTLサブラインにより、認識する腫瘍抗原ペプチドが異なることが判明した。このことから、GK-CTL、すなわち癌患者のCTLは複数の腫瘍抗原を認識する細胞の集団であることが示唆された。

【0071】

【表2】

unogenetics 44:233-241 (1996)]に記載の方法により、上記遺伝子1～8がコードするアミノ酸配列、並びに当該遺伝子と高い相同性を有するMRP3、HBP、およびZFNの遺伝子産物のアミノ酸配列から、それぞれ異なる9merまたは10merのペプチドを設計し、合計72種類のペプチド（70%以上の純度）を自体公知の方法で合成した。31種類はクローン5（表3）、10種類はクローン11

4 (表4)、1種類はクロニン19-5-114 (表4) N遺伝子 (表9) のペプチド122-20) がコードする
 のペプチド114-3-54)、6種類はクロニン50
 (表5)、11種類はクロニン83 (表6)、2種類は
 クロニン111 (表7)、7種類はクロニン96 (表
 8)、3種類はクロニン122 (表9)、1種類はZF
 クロニン5 (MRP3)

【0073】
 【表3】

ペプチド	長さ	アミノ酸配列															
MRP3-174	9	F	H	F	A	L	V	L	A	L	S	A	L	V	L		
MRP3-177	9	H	F	A	L	V	L	A	L	S	A	L	V	L			
MRP3-206	10	P	Y	P	E	T	S	A	C	F	K	L					
MRP3-310	10	S	C	F	L	I	S	A	C	F	K	L					
MRP3-316	9	C	F	L	I	S	A	C	F	K	L						
MRP3-349	10	G	F	L	V	A	G	L	M	F	L						
MRP3-356	10	M	F	L	C	S	M	Q	S	L	F						
MRP3-372	10	H	F	I	F	V	T	G	P	F	L						
MRP3-419	9	R	F	M	V	L	L	I	P	L							
MRP3-457	9	A	F	Q	V	K	Q	M	K	L							
MRP3-475	9	A	F	A	W	E	P	S	F	L							
MRP3-503	9	L	Y	A	H	T	T	T	T	F							
MRP3-529	9	A	Y	V	D	P	N	N	V	L							
MRP3-555	9	V	Y	V	N	I	L	R	L	P							
MRP3-574	9	L	F	Y	P	Q	Q	A	A	W	I						
MRP3-692	9	A	Y	V	S	D	A	D	I	F	L						
MRP3-765	9	V	Y	S	D	A	D	I	F	L							
MRP3-896	9	T	Y	V	Q	K	Q	S	F	M							
MRP3-902	9	Q	F	V	R	Q	L	S	A	L							
MRP3-977	10	L	Y	V	G	Q	S	A	A	A							
MRP3-1110	9	L	F	T	V	V	I	L	P	L							
MRP3-1128	9	F	Y	A	A	T	S	R	D	F	E	I					
MRP3-1163	10	A	Y	N	R	S	R	D	F	E	I						
MRP3-1187	9	P	Y	I	I	S	N	R	R	W	L						
MRP3-1200	9	E	F	V	G	N	C	V	V	L							
MRP3-1231	10	S	Y	S	L	Q	V	T	F	A	L						
MRP3-1293	10	N	Y	S	V	R	Y	R	P	G	L						
MRP3-1297	10	R	Y	R	P	G	T	L	R	M	N	L					
MRP3-1375	10	L	F	S	G	T	L	R	M	N	L						
MRP3-1406	10	T	F	V	S	S	Q	P	A	G	L						
MRP3-1517	10	F	Y	G	M	A	R	D	A	G	L						

【0074】

【表4】

クロニン114およびクロニン19-5-114															
ペプチド	長さ	アミノ酸配列													
114-1-81	9	K	F	D	R	Y	C	I	P	F					
114-1-84	9	R	Y	C	I	P	F	G	S	L					
114-1-95	9	N	F	C	L	C	H	S	A	L					
114-1-275	10	I	Y	G	G	F	W	F	F	P	I				
114-1-278	9	G	F	W	P	F	P	I	V	L					
114-2-284	9	L	Y	F	V	C	R	I	V	L					
114-3-54	9	I	F	Q	T	N	M	D	S	L					
114-3-191	9	V	F	I	S	A	S	S	S	L					
114-3-206	9	L	F	P	V	W	H	L	S	L					
114-3-217	9	H	Y	G	K	F	I	K	K	L					
114-3-220	10	K	F	I	K	K	L	A	P	L					

【0075】

【表5】

27

28

クロニン50

ペプチド	長さ	アミノ酸配列
50-1-767	10	V F L P C D S W N L
50-2-289	10	E F I D R P R C L
50-2-316	9	G Y S G T S D R I
50-2-325	9	R F S V N K R I F I
50-2-348	9	D Y Q V N I Q I I
50-2-383	9	M F K E P V E Y L

【0076】

【表6】

クロニン83

ペプチド	長さ	アミノ酸配列
83-2-779	9	M Y G A H A N N L L
83-2-845	10	L Y G A N N L V I
83-2-864	10	T Y Q V L S N L K I
83-2-879	10	L Y C L C L R H R L
83-2-972	9	L F L Y T F G V L N L
83-2-974	10	L Y T F G V L N L
83-2-976	10	T F G V L L N L G L
83-2-1056	10	F F L A T L L I G L
83-3-297	10	S F K H S F A Y T L
83-3-301	10	S F A Y T L N F I L
83-3-303	9	A Y T L N F I L

【0077】

【表7】

クロニン111

ペプチド	長さ	アミノ酸配列
111-3-161	9	G Y Q S R H I L L
111-3-815	9	K Y C V L V W A I

【0078】

【表8】

クロニン96 (HBP)

ペプチド	長さ	アミノ酸配列
96-1-201	10	A F I C R P L I N L
96-1-226	9	R W L C F I F G I L
96-3-380	10	K Y L S L S S S G L
96-3-412	10	I F L S Y C L S G L P
96-3-414	9	S Y C L S G L P
96-3-161	9	D F E T D E Y P H L
96-3-187	10	R Y I K E Y P R H L

【0079】

【表9】

クロニン122 (ZFN)

ペプチド	長さ	アミノ酸配列
ZFN-20	10	F Y G N P R T N G M
ZFN-154	10	C F M C R K V G L
ZFN-165	9	G F D C R C G N L
ZFN-189	10	D Y K C A E A A K I

【0080】上記合成した各ペプチド（終濃度10 μ M）を、HLA-A2402を遺伝子導入したC1R細胞（以下、C1R/A2402細胞と呼ぶ）と、5%CO₂-95%Airにて37℃で2時間インキュベーションし、当該各ペプチドを細胞表面上に発現したHLA-A2402に結合させた。このように各ペプチドをパルスしたC1R/A2402細胞を標的細胞（T）として用いた。また、GK-CTLをエフェクター細胞（E）として用いた。標的細胞1×10⁴個とエフェクター細胞2×10⁴個とを混合し（E/T比=2）、1

8時間インキュベーションした。インキュベーション後の上清の100 μ lを回収してELISAによりIFN- γ を測定した。ペプチドをパルスしていないC1R/A2402細胞に対するCTLのIFN- γ 産生をバックグラウンドとして、各測定値から減算した。その結果、上記表1に示す17種類のペプチドがそれぞれGK-CTLに認識され、GK-CTLのIFN- γ 産生を促進した。結果を図9～図15に示した。

【0081】さらに、GK-CTLによって認識される上記17種類のペプチドのうち、クロニン5由来の4種

29

類 (ペプチド 5-503、5-692、5-765、および 5-1293)、クロニン 114 由来の 1 種類 (ペプチド 114-1-275)、クロニン 19-5-114 由来の 1 種類 (ペプチド 114-3-54)、クロニン 50 由来の 2 種類 (ペプチド 50-1-767 および 50-2-383) について、用量依存性を検討したところ、いずれも用量依存的に GK-C TL に認識され、GK-C TL の IFN- γ 産生を促進した (図 16-23)。

【0082】
【実施例 5】 (ペプチドによる癌患者末梢血単核細胞からの C TL 誘導) 実施例 4 で得た腫瘍抗原ペプチドのうち、クロニン 50 由来の 2 種類 (ペプチド 50-1-767 および 50-2-383)、クロニン 83 由来の 2 種類 (ペプチド 83-3-297 および 83-3-301)、クロニン 96 由来の 1 種類 (ペプチド 111-380)、クロニン 111 由来の 1 種類 (ペプチド 111-3-815)、クロニン 114 由来の 1 種類 (ペプチド 114-1-275)、並びにクロニン 19-5-114 由来の 1 種類 (ペプチド 114-3-54) について、ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) からのインビトロでの C TL 誘導能を、IFN- γ 産生を指標にして検討した。PBMC は、6 人の HLA-A24 陽性の肺癌患者並びに 6 人の健康人の末梢血からそれぞれ常法通り調製した。まず、PBMC の 1×10^5 個を 96 ウェル U 底型マイクロカルチャープレート (Nunc 社製) の各ウェルに加え、 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ の上記各ペプチドと共に 2.0×10^4 の培養培地中でインキュベーションした。培地は 45% RPMI-1640、45% AIM-V (Invitrogen 社)、10% 牛胎児血清 (FCS)、 $100 \text{ U}/\text{ml}$ のヒト・インターフェロン- γ 、および $1 \mu\text{M}$ MEM ノンエッセンシャル・アミノ酸溶液 (Invitrogen 社) からなるものを用いた。培養 3 日目毎に半量の培地を除き、対応する各ペプチドを含む上記組成の培地と交換した。このように培地交換によるペプチド刺激を 5 回行い、最終刺激を行った翌日に細胞を回収して洗浄した後、標的細胞と反応させ、上清に産生される IFN- γ 量を実施例 4 と同様測定した。標的細胞としては、11-18 肺癌細胞 (HLA-A24+) または対応する各ペプチドをパルスした C1R/A2402 細胞を用いた。このとき、QG56 細胞 (HLA-A24-) または HIV ペプチドをパルスした C1R/A2402 細胞に対して、11-18 肺癌細胞または各ペプチドをパルスした C1R/A2402 細胞を標的細胞として用いたときに得られた測定値から減算した。また、エプスタイン・バー・ウイルス (EBV) 由来の HLA-A24 結合モチーフに適合するペプチドを陽性コントロールとして使用した。

【0083】 その結果を図 24 から図 26 に示した。図

30

24 は、エプスタイン細胞としてペプチド刺激した肺癌患者由来の PBMC を用い、標的細胞として対応する各ペプチドをパルスした C1R/A2402 細胞を用いた結果を示す。図 25 は、エプスタイン細胞としてペプチド刺激した肺癌患者由来の PBMC を用い、標的細胞として 11-18 肺癌細胞を用いた結果を示す。図 26 は、エプスタイン細胞としてペプチド刺激した健康人由来の PBMC を用い、標的細胞として対応する各ペプチドをパルスした C1R/A2402 細胞を用いた結果を示す。図中、各バーは 6 人の肺癌患者または健康人から得た PBMC についての結果にそれぞれ対応する。

【0084】 図 24 および図 25 に示したように、上記 8 種類のペプチドとそれぞれインキュベーションした肺癌患者由来の PBMC は、刺激に用いた各ペプチドと同じペプチドをパルスした C1R/A2402 細胞、または 11-18 肺癌細胞を認識して、IFN- γ の産生を促進した。すなわち、上記 8 種類のペプチドは、肺癌患者の PBMC から、これらペプチドを認識して IFN- γ 産生を促進する HLA-A24 拘束性 C TL をインビトロで誘導できた。一方、図 26 に示したように、健康人から得た PBMC においては、ペプチド 114-1-275 を例外として、刺激に用いた各ペプチドと同じペプチドをパルスした C1R/A2402 細胞と反応させても、IFN- γ 産生の促進はみられないか、またはその程度が低かった。なお、癌患者によって、各ペプチドによる C TL 誘導の程度に個体差があるのは、C TL が既に前駆体の段階で、複数の抗原を認識する細胞の集団であるためと考えられる。

【0085】 また、ペプチドで 5 回刺激した肺癌患者由来の上記 PBMC を、さらにペプチド非存在下且つ IL-2 ($100 \text{ units}/\text{ml}$) 存在下で 1 ヶ月間培養した後、得られた細胞の 11-18 肺癌細胞に対する細胞傷害性を、E/T 比 2.5:1~20:1 における標準的な 6 時間の ^{51}Cr 遊離試験で測定し、得られた結果を % 特異的溶解で表した (図 27)。同時に HLA-A24- 腫瘍細胞である QG56 肺癌細胞に対する細胞傷害性を測定した。

【0086】 その結果、上記でペプチド刺激された肺癌患者由来の PBMC は、E/T 比に依存して HLA-A24+ 腫瘍細胞である 11-18 肺癌細胞を認識し、細胞傷害性を示した。しかし、HLA-A24- 腫瘍細胞である QG56 細胞に対しては細胞傷害性は示さなかった。代表的な例を図 27 に示す。すなわち、上記 8 種類のペプチドは、肺癌患者の PBMC から、HLA-A24 拘束性に腫瘍細胞を認識して細胞傷害性を示す C TL を誘導した。

【0087】

【実施例 6】 実施例 4 で得た腫瘍抗原ペプチドのうち、MRP3 由来の 4 種類のペプチド (MRP3-503、MRP3-692、MRP3-765 および MRP3-

50

10

20

30

40

ルスすると、図 3 1 の B に示したように、MRP 3-6 9 2 の刺激で誘導された CTL に認識されることを見出した。一方、HIV プチドでパルスした Caki-1 腎癌細胞は、MRP 3-6 9 2 の刺激で誘導された CTL に認識されなかった。

【0093】また、各種腫瘍細胞株を用いてその MRP 3 mRNA の発現をノザンブロットイングにより検討したところ、検討した肺癌細胞株、卵巣癌細胞株、および腎癌細胞株各 10 種類のうち、腎癌細胞株 2 種類を除く全てで、MRP 3 の発現が確認された (肺癌細胞株: 11-18、QG56、SQ-1、RERF-LCM、SLC1-Sq、LC65A、RERF-LCA1、LK79、PC-9、および 1-87; 卵巣癌細胞株: KOC-3S、KOC-5C、KOC-7C、TYK-nu、RMUG-S、RMG-1、TOC-2、MCA-S、RTSG、および RKN; 腎癌細胞株: PC93、RC30-14、PC3、VMRC-RCW、TUHR-4TKB、TUHR-1OTKB、RCC-1ORG B、および LNCap)。一方、非腫瘍性細胞株である COS-7 細胞、VA13 細胞、および 293 T 細胞や、EBV 形質転換細胞である SSBEB 細胞では、MRP 3 の発現は低かった。また、肺癌、腎癌、大腸癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、および口腔癌の各患者由来の種々組織においても MRP 3 の発現が認められた。このことから、上記 MRP 3 由来のプチドは、上記検討において用いた 11-18 肺癌細胞や Sq-1 肺癌細胞にだけなく、MRP 3 を発現している様々な腫瘍細胞に対して HLA-A24 拘束性に細胞傷害性を示す CTL を誘導できると考えられる。すなわち、MRP 3 由来のプチドは、種々の癌、例えば肺癌、腎癌、大腸癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、および口腔癌等の防止および/または治療に有用である。

【0094】

【発明の効果】本発明により、HLA-A24 拘束性の細胞傷害性 T 細胞を誘導および/または活性化せしめることができ、上皮性癌および腺癌等の、例えば肺癌等の特異的免疫療法が可能になる。HLA-A24 対立遺伝子 (allele) は、日本人の人口の約 60% (多くは、その 95% の遺伝型が A2402 である)、コカサス人の 20%、アフリカ人の 12% でみられる。従って、本発明は、癌治療において多大な貢献を期待し得

る。また、本発明は、上皮性癌および腺癌等の、T 細胞による認識に関する分子の基礎的研究にも多大に寄与するものである。

【0095】

【配列表ブリーテキスト】配列表の配列番号 1: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。

配列表の配列番号 2: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。

配列表の配列番号 3: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。

配列表の配列番号 4: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。

配列表の配列番号 5: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。

配列表の配列番号 6: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。

配列表の配列番号 7: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。

配列表の配列番号 8: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。

配列表の配列番号 9: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。

配列表の配列番号 10: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。

配列表の配列番号 11: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。

配列表の配列番号 12: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。

配列表の配列番号 13: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。

配列表の配列番号 14: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。

配列表の配列番号 15: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。

配列表の配列番号 16: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。

配列表の配列番号 17: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。

【0096】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> ITOH, Kyogo

<120> Tumor Antigen

<130> NP01-1093

<140>

<141>

<150> JP P2000-304155

<151> 2000-10-03

<150> JP P2001-121452

<151> 2001-04-19

<160> 774

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide acting as a tumor antigen

<400> 1

Leu Tyr Ala Trp Glu Pro Ser Phe Leu
1 5

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide acting as a tumor antigen

<400> 2

Ala Tyr Val Pro Gln Gln Ala Trp Ile
1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide acting as a tumor antigen

<400> 3

(20)

37

Val Tyr Ser Asp Ala Asp Ile Phe Leu
1 5

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide acting as a tumor antigen

<400> 4

Asn Tyr Ser Val Arg Tyr Arg Pro Gly Leu
1 5 10

<210> 5

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide acting as a tumor antigen

<400> 5

Ile Tyr Gly Gly Phe Trp Phe Phe Pro Ile
1 5 10

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide acting as a tumor antigen

<400> 6

Ile Phe Gln Thr Asn Met Asp Ser Leu
1 5

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide acting as a tumor antigen

<400> 7
Val Phe Leu Pro Cys Asp Ser Trp Asn Leu 10
1 5

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide acting as a tumor antigen

<400> 8
Met Phe Lys Glu Pro Val Glu Val Leu 5
1

<210> 9
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide acting as a tumor antigen

<400> 9
Leu Tyr Thr Phe Gly Val Leu Leu Asn Leu 10
1 5

<210> 10
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide acting as a tumor antigen

<400> 10
Phe Phe Leu Ala Thr Leu Leu Ile Gly Leu 10
1 5

41

<210> 11
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide acting as a tumor antigen

<400> 11
Ser Phe Lys His Ser Phe Ala Tyr Thr Leu
1 5 10

<210> 12
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide acting as a tumor antigen

<400> 12
Ser Phe Ala Tyr Thr Leu Asn Phe Ile Leu
1 5 10

<210> 13
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide acting as a tumor antigen

<400> 13
Lys Tyr Cys Val Leu Val Trp Ala Ile
1 5

<210> 14
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

42

43

<223> Description of Artificial Sequence: Designed
peptide acting as a tumor antigen

<400> 14

Lys Tyr Leu Lys Leu Ser Ser Glu Leu
1 5 10

<210> 15

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Designed
peptide acting as a tumor antigen

<400> 15

Ile Phe Ser Tyr Cys Leu Ser Gly Gly Leu
1 5 10

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Designed
peptide acting as a tumor antigen

<400> 16

Phe Tyr Gly Asn Pro Arg Thr Asn Gly Met
1 5 10

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Designed
peptide acting as a tumor antigen

<400> 17

Asp Tyr Lys Ala Glu Ala Ala Lys Ile
1 5 10

44

<210> 18
 <211> 1541
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 18
 Val Arg Pro Arg Ser Pro Ser Leu Gln Pro Arg Pro Gly Pro Met Asp
 1 15
 Ala Leu Cys Gly Ser Gly Glu Leu Gly Ser Lys Phe Trp Asp Ser Asn
 20 30
 Leu Ser Val His Thr Glu Asn Pro Asp Leu Thr Pro Cys Phe Gln Asn
 35 45
 Ser Leu Leu Ala Trp Val Pro Arg Ile Tyr Leu Trp Val Ala Leu Pro
 50 60
 Cys Tyr Leu Leu Tyr Leu Arg His His Cys Arg Gly Tyr Ile Ile Leu
 65 70 80
 Ser His Leu Ser Lys Leu Lys Met Val Leu Gly Val Leu Leu Trp Cys
 85 95
 Val Ser Trp Ala Asp Leu Phe Tyr Ser Phe His Gly Leu Val His Gly
 100 110
 Arg Ala Pro Ala Pro Val Phe Phe Val Thr Pro Leu Val Val Gly Val
 115 125
 Thr Met Leu Leu Ala Thr Leu Leu Ile Gln Tyr Glu Arg Leu Gln Gly
 130 140
 Val Gln Ser Ser Gly Val Leu Ile Ile Phe Trp Phe Leu Cys Val Val
 145 150 160
 Cys Ala Ile Val Pro Phe Arg Ser Lys Ile Leu Leu Ala Lys Ala Glu
 165 175
 Gly Glu Ile Ser Asp Pro Phe Arg Phe Thr Thr Phe Tyr Ile His Phe
 180 190
 Ala Leu Val Leu Ser Ala Leu Ile Leu Ala Cys Phe Arg Glu Lys Pro
 195 205
 Pro Phe Phe Ser Ala Lys Asn Val Asp Pro Asn Pro Tyr Pro Glu Thr
 210 220
 Ser Ala Gly Phe Leu Ser Arg Leu Phe Phe Trp Trp Phe Thr Lys Met
 225 230 240
 Ala Ile Tyr Gly Tyr Arg His Pro Leu Glu Glu Lys Asp Leu Trp Ser
 245 255
 Leu Lys Glu Glu Asp Arg Ser Gln Met Val Val Gln Gln Leu Leu Glu
 260 270
 Ala Trp Arg Lys Gln Glu Lys Gln Thr Ala Arg His Lys Ala Ser Ala
 275 285
 Ala Pro Gly Lys Asn Ala Ser Gly Glu Asp Glu Val Leu Leu Gly Ala
 290 300
 Arg Pro Arg Pro Arg Lys Pro Ser Phe Leu Lys Ala Leu Leu Ala Thr
 305 310 320
 Phe Gly Ser Ser Phe Leu Ile Ser Ala Cys Phe Lys Leu Ile Gln Asp
 325 330 335
 Leu Leu Ser Phe Ile Asn Pro Gln Leu Ser Ile Leu Ile Arg Phe

Ile Ser Asn Pro Met Ala Pro Ser Trp Trp Gly Phe Leu Val Ala Gly 340 350
 355 360
 Leu Met Phe Leu Cys Ser Met Met Gln Ser Leu Ile Leu Gln His Tyr 365
 370 375 380
 Tyr His Tyr Ile Phe Val Thr Gly Val Lys Phe Arg Thr Gly Ile Met 400
 385 390
 Gly Val Ile Tyr Arg Lys Ala Leu Val Ile Thr Asn Ser Val Lys Arg 415
 405 410
 Ala Ser Thr Val Gly Glu Ile Val Asn Leu Met Ser Val Asp Ala Gln 430
 420 425
 Arg Phe Met Asp Leu Ala Pro Phe Leu Asn Leu Leu Trp Ser Ala Pro 445
 435 440
 Leu Gln Ile Ile Leu Ala Ile Tyr Phe Leu Trp Gln Asn Leu Gly Pro 460
 450 455
 Ser Val Leu Ala Gly Val Ala Phe Met Val Leu Ile Pro Leu Asn 480
 465 470 475
 Gly Ala Val Ala Val Lys Met Arg Ala Phe Gln Val Lys Gln Met Lys 495
 485 490
 Leu Lys Asp Ser Arg Ile Lys Leu Met Ser Glu Ile Leu Asn Gly Ile 510
 500 505
 Lys Val Leu Lys Leu Tyr Ala Trp Glu Pro Ser Phe Leu Lys Gln Val 525
 515 520
 Glu Gly Ile Arg Gln Gly Glu Leu Gln Leu Leu Arg Thr Ala Ala Tyr 540
 530 535
 Leu His Thr Thr Thr Phe Thr Trp Met Cys Ser Pro Phe Leu Val 560
 545 550 555
 Thr Leu Ile Thr Leu Trp Val Tyr Val Tyr Val Asp Pro Asn Asn Val 575
 565 570
 Leu Asp Ala Glu Lys Ala Phe Val Ser Val Ser Leu Phe Asn Ile Leu 590
 580 585
 Arg Leu Pro Leu Asn Met Leu Pro Gln Leu Ile Ser Asn Leu Thr Gln 605
 595 600
 Ala Ser Val Ser Leu Lys Arg Ile Gln Gln Phe Leu Ser Gln Glu Glu 620
 610 615
 Leu Asp Pro Gln Ser Val Glu Arg Lys Thr Ile Ser Pro Gly Tyr Ala 640
 625 630 635
 Ile Thr Ile His Ser Gly Thr Phe Thr Trp Ala Gln Asp Leu Pro Pro 655
 645 650
 Thr Leu His Ser Leu Asp Ile Gln Val Pro Lys Gly Ala Leu Val Ala 670
 660 665
 Val Val Gly Pro Val Gly Cys Gly Lys Ser Ser Leu Val Ser Ala Leu 685
 675 680
 Leu Gly Glu Met Glu Lys Leu Glu Gly Lys Val His Met Lys Gly Ser 700
 690 695
 Val Ala Tyr Val Pro Gln Gln Ala Trp Ile Gln Asn Cys Thr Leu Gln 720
 705 710 715
 Glu Asn Val Leu Phe Gly Lys Ala Leu Asn Pro Lys Arg Tyr Gln Gln 735
 725 730
 Thr Leu Glu Ala Cys Ala Leu Leu Ala Asp Leu Glu Met Leu Pro Gly

Gly Asp Gln Thr Glu Ile Gly Glu Lys Gly Ile Asn Leu Ser Gly Gly 740 750
 755 760 765
 Gln Arg Gln Arg Val Ser Leu Ala Arg Ala Val Tyr Ser Asp Ala Asp 770 780
 Ile Phe Leu Leu Asp Asp Pro Leu Ser Ala Val Asp Ser His Val Ala 800
 785 790 800
 Lys His Ile Phe Asp His Val Ile Gly Pro Glu Gly Val Leu Ala Gly 815
 805 810
 Lys Thr Arg Val Leu Val Thr His Gly Ile Ser Phe Leu Pro Gln Thr 830
 820 825 830
 Asp Phe Ile Ile Val Leu Ala Asp Gly Gln Val Ser Glu Met Gly Pro 845
 835 840 845
 Tyr Pro Ala Leu Leu Gln Arg Asn Gly Ser Phe Ala Asn Phe Leu Cys 860
 850 855 860
 Asn Tyr Ala Pro Asp Glu Asp Gln Gly His Leu Glu Asp Ser Trp Thr 880
 865 870 875 880
 Ala Leu Glu Gly Ala Glu Asp Lys Glu Ala Leu Leu Ile Glu Asp Thr 895
 885 890 895
 Leu Ser Asn His Thr Asp Leu Thr Asp Asn Asp Pro Val Thr Tyr Val 910
 900 905 910
 Val Gln Lys Gln Phe Met Arg Gln Leu Ser Ala Leu Ser Ser Asp Gly 925
 915 920 925
 Glu Gly Gln Gly Arg Pro Val Pro Arg Arg His Leu Gly Pro Ser Glu 940
 930 935 940
 Lys Val Gln Val Thr Glu Ala Lys Ala Asp Gly Ala Leu Thr Gln Glu 960
 945 950 955 960
 Glu Lys Ala Ala Ile Gly Thr Val Glu Leu Ser Val Phe Trp Asp Tyr 975
 965 970 975
 Ala Lys Ala Val Gly Leu Cys Thr Thr Leu Ala Ile Cys Leu Leu Tyr 990
 980 985 990
 Val Gly Gln Ser Ala Ala Ala Ile Gly Ala Asn Val Trp Leu Ser Ala 1005
 995 1000 1005
 Trp Thr Asn Asp Ala Met Ala Asp Ser Arg Gln Asn Asn Thr Ser Leu 1020
 1010 1015 1020
 Arg Leu Gly Val Tyr Ala Ala Leu Gly Ile Leu Gln Gly Phe Leu Val 1040
 1025 1030 1035 1040
 Met Leu Ala Ala Met Ala Met Ala Ala Gly Gly Ile Gln Ala Ala Arg 1055
 1045 1050 1055
 Val Leu His Gln Ala Leu Leu His Asn Lys Ile Arg Ser Pro Gln Ser 1070
 1060 1065 1070
 Phe Phe Asp Thr Thr Pro Ser Gly Arg Ile Leu Asn Cys Phe Ser Lys 1085
 1075 1080 1085
 Asp Ile Tyr Val Val Asp Glu Val Leu Ala Pro Val Ile Leu Met Leu 1100
 1090 1095 1100
 Leu Asn Ser Phe Phe Asn Ala Ile Ser Thr Leu Val Val Ile Met Ala 1120
 1105 1110 1115 1120
 Ser Thr Pro Leu Phe Thr Val Val Ile Leu Pro Leu Ala Val Leu Tyr 1135
 1125 1130 1135
 Thr Leu Val Gln Arg Phe Tyr Ala Ala Thr Ser Arg Gln Leu Lys Arg

Leu Glu Ser Val Ser Arg Ser Pro Ile Tyr Ser His Phe Ser Glu Thr 1140 1150
 1155
 Val Thr Gly Ala Ser Val Ile Arg Ala Tyr Asn Arg Ser Arg Asp Phe 1160 1165
 1170 1175 1180
 Glu Ile Ile Ser Asp Thr Lys Val Asp Ala Asn Gln Arg Ser Cys Tyr 1190 1200
 1185 1195
 Pro Tyr Ile Ile Ser Asn Arg Trp Leu Ser Ile Gly Val Glu Phe Val 1205 1215
 1210
 Gly Asn Cys Val Val Leu Phe Ala Ala Leu Phe Ala Val Ile Gly Arg 1220 1230
 1225
 Ser Ser Leu Asn Pro Gly Leu Val Gly Leu Ser Val Ser Tyr Ser Leu 1240 1245
 1235 1240
 Gln Val Thr Phe Ala Leu Asn Trp Met Ile Arg Met Met Ser Asp Leu 1250 1260
 1255
 Glu Ser Asn Ile Val Ala Val Glu Arg Val Lys Glu Tyr Ser Lys Thr 1265 1270 1275 1280
 1270
 Glu Thr Glu Ala Pro Trp Val Val Glu Gly Ser Arg Pro Pro Glu Gly 1285 1290 1295
 1290
 Trp Pro Pro Arg Gly Glu Val Glu Phe Arg Asn Tyr Ser Val Arg Tyr 1300 1310
 1305
 Arg Pro Gly Leu Asp Leu Val Leu Arg Asp Leu Ser Leu His Val His 1315 1320 1325
 1320
 Gly Gly Glu Lys Val Gly Ile Val Gly Arg Thr Gly Ala Gly Lys Ser 1330 1335 1340
 1335
 Ser Met Thr Leu Cys Leu Phe Arg Ile Leu Glu Ala Ala Lys Gly Glu 1345 1350 1355 1360
 1350
 Ile Arg Ile Asp Gly Leu Asn Val Ala Asp Ile Gly Leu His Asp Leu 1365 1370 1375
 1370
 Arg Ser Gln Leu Thr Ile Ile Pro Gln Asp Pro Ile Leu Phe Ser Gly 1380 1385 1390
 1385
 Thr Leu Arg Met Asn Leu Asp Pro Phe Gly Ser Tyr Ser Glu Glu Asp 1395 1400 1405
 1400
 Ile Trp Trp Ala Leu Glu Leu Ser His Leu His Thr Phe Val Ser Ser 1410 1415 1420
 1415
 Gln Pro Ala Gly Leu Asp Phe Gln Cys Ser Glu Gly Gly Glu Asn Leu 1425 1430 1435 1440
 1430
 Ser Val Gly Gln Arg Gln Leu Val Cys Leu Ala Arg Ala Leu Leu Arg 1445 1450 1455
 1445
 Lys Ser Arg Ile Leu Val Leu Asp Glu Ala Thr Ala Ala Ile Asp Leu 1460 1465 1470
 1460
 Glu Thr Asp Asn Leu Ile Gln Ala Thr Ile Arg Thr Gln Phe Asp Thr 1475 1480 1485
 1480
 Cys Thr Val Leu Thr Ile Ala His Arg Leu Asn Thr Ile Met Asp Tyr 1490 1495 1500
 1495
 Thr Arg Val Leu Val Leu Asp Lys Gly Val Val Ala Glu Phe Asp Ser 1505 1510 1515 1520
 1510
 Pro Ala Asn Leu Ile Ala Ala Arg Gly Ile Phe Tyr Gly Met Ala Arg 1525 1530 1535
 1525
 Asp Ala Gly Leu Ala

1540

<210> 19
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 19
Asn Ile Phe Leu Arg Phe Pro Pro Gly Leu Ser Trp Phe Ser Ser Gly
1 5 10 15
Arg Lys

<210> 20
<211> 22
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 20
His Gln Ile Cys Pro Gln Asn Gly Leu Asp Ser Lys His Trp Gly His
1 5 10 15
Leu Lys Ile Leu His Leu
20

<210> 21
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 21
Ser Ala Leu Leu Gln Gly Asn Cys Ala Glu Cys Phe Arg
1 5 10

<210> 22
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22
Gly Asn Asp Pro Gln Val Val Asn Asp Thr Pro Lys Val Thr Ala Ser
1 5 10 15
Leu Ser Gln Leu Asp
20

<210> 23
<211> 24

55

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 23

Ser Pro Val Ser Arg Phe Pro Thr Glu Cys Tyr Leu His Thr Ala Leu
1 5 10 15
Phe Ser Asn Asn Asp Phe Met Lys
20

<210> 24

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Lys Lys Lys Lys Lys
1 5

<210> 25

<211> 135

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Ser Asp Arg Ala Arg Leu Pro Cys Ser Arg Ala Pro Ala Pro Trp Thr
1 5 10 15
Pro Cys Ala Val Pro Gly Ser Ser Ala Pro Ser Ser Gly Thr Pro Thr
20 30
Cys Leu Cys Thr Gln Lys Thr Arg Thr Ser Leu Pro Ala Ser Arg Thr
35 40 45
Pro Cys Trp Pro Gly Cys Pro Ala Ser Thr Cys Gly Ser Pro Cys Pro
50 55 60
Ala Thr Cys Ser Thr Cys Gly Thr Ile Val Val Ala Thr Ser Ser Ser
65 70 75 80
Pro Thr Cys Pro Ser Ser Arg Trp Ser Trp Val Ser Cys Gly Ala
85 90 95
Ser Pro Gly Arg Thr Phe Phe Thr Pro Ser Met Ala Trp Ser Met Ala
100 105 110
Gly Pro Leu Pro Leu Phe Ser Leu Ser Pro Pro Trp Trp Gly Ser
115 120 125
Pro Cys Cys Trp Pro Pro Cys
130 135

<210> 26

<211> 35

<212> PRT

56

57

<213> Homo sapiens

<400> 26

Tyr Ser Met Ser Gly Cys Arg Ala Tyr Ser Leu Arg Gly Ser Ser Leu
 1 5 15
 Ser Ser Gly Ser Cys Val Trp Ser Ala Pro Ser Ser His Ser Ala Pro
 20 25 30
 Arg Ser Phe
 35

<210> 27

<211> 84

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Pro Arg Gln Arg Val Arg Ser Gln Thr Pro Ser Ala Ser Pro Pro Ser
 1 5 15
 Thr Ser Thr Leu Pro Trp Tyr Ser Leu Pro Ser Ser Trp Pro Ala Ser
 20 25 30
 Gly Arg Asn Leu His Phe Ser Pro Gln Arg Met Ser Thr Leu Thr Pro
 35 40 45
 Thr Leu Arg Pro Ala Leu Ala Phe Ser Pro Ala Cys Phe Ser Gly Gly
 50 55 60
 Ser Gln Arg Trp Pro Ser Met Ala Thr Gly Ile Pro Trp Arg Arg Arg
 65 70 75 80
 Thr Ser Gly Pro

<210> 28

<211> 56

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Arg Lys Arg Thr Asp Pro Arg Trp Trp Cys Ser Ser Cys Trp Arg His
 1 5 15
 Gly Gly Ser Arg Lys Ser Arg Arg His Asp Thr Arg Leu Gln Gln His
 20 25 30
 Leu Gly Lys Met Pro Pro Ala Arg Thr Arg Cys Cys Trp Val Pro Gly
 35 40 45
 Pro Gly Pro Gly Ser Pro Pro Ser
 50 55

<210> 29

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

58

59

60

<400> 29
 Arg Pro Cys Trp Pro Pro Ser Ala Pro Ala Ser Ser Val Pro Ala
 1 5 15
 Ser Ser Leu Ser Arg Thr Cys Ser Pro Ser Ile His Ser Cys Ser
 20 25 30
 Ala Ser

<210> 30
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 30
 Ser Gly Leu Ser Pro Thr Pro Trp Pro Pro Gly Gly Ala Ser Trp
 1 5 10 15
 Trp Leu Gly

<210> 31
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 31
 Cys Ser Cys Ala Pro
 1 5

<210> 32
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 32
 Ser Tyr Asn Thr Ile Thr Thr Thr Ser Leu
 1 5 10

<210> 33
 <211> 68
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 33
 Ser Phe Val Leu Gly Ser Trp Val Ser Ser Thr Gly Arg Leu Trp Leu
 1 5 10 15
 Ser Pro Thr Gln Ser Asn Val Arg Pro Leu Trp Gly Lys Leu Ser Thr
 20 25 30

(32)

61

62

Ser Cys Gln Trp Met Pro Ser Ala Ser Trp Thr Leu Pro Pro Ser Ser
35 40 45
Ile Cys Cys Gly Gln His Pro Cys Arg Ser Trp Arg Ser Thr Ser
50 55 60
Ser Gly Arg Thr
65

<210> 34

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Val Pro Leu Ser Trp Leu Glu Ser Leu Ser Trp Ser Cys
1 5 10

<210> 35

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Phe His Ser Thr Glu Leu Trp Pro
1 5

<210> 36

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Arg Cys Ala Pro Ser Arg
1 5

<210> 37

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

Arg Thr Arg Ala Ser Ser
1 5

<210> 38

63

<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38
Thr Ala Ser Arg Cys
1 5

<210> 39
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 39
Ser Cys Thr Pro Gly Ser Pro Ala Ser
1 5

<210> 40
<211> 34
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 40
Ser Arg Trp Arg Ala Ser Gly Arg Val Ser Ser Ser Cys Cys Ala Arg
1 5 10 15
Arg Pro Thr Ser Thr Pro Gln Pro Pro Ser Pro Gly Cys Ala Ala Pro
20 25 30
Ser Trp

<210> 41
<211> 29
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 41
Ser Pro Ser Gly Cys Thr Cys Thr Trp Thr Gln Thr Met Cys Trp Thr
1 5 10 15
Pro Arg Arg Pro Leu Cys Leu Cys Pro Cys Leu Ile Ser
20 25

<210> 42
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 42

65

66

Asp Phe Pro Ser Thr Cys Cys Pro Ser
1 5

<210> 43
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 43
Leu Arg Pro Val Cys Leu
1 5

<210> 44
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 44
Asn Gly Ser Ser Asn Ser
1 5

<210> 45
<211> 40
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 45
Ala Lys Arg Asn Leu Thr Pro Arg Val Trp Lys Glu Arg Pro Ser Pro
1 5 15
Gln Ala Met Pro Ser Pro Tyr Thr Val Ala Pro Ser Pro Gly Pro Arg
20 25 30
Thr Cys Pro Pro Leu Cys Thr Ala
35 40

<210> 46
<211> 33
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 46
Thr Ser Arg Ser Arg Lys Gly His Trp Trp Pro Trp Trp Gly Leu Trp
1 5 15
Ala Val Gly Ser Pro Pro Trp Cys Leu Pro Cys Trp Glu Arg Trp Arg
20 25 30
Ser

67

<210> 47
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 47
 Lys Ala Lys Cys Thr
 1 5

<210> 48
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 48
 Arg Ala Pro Trp Pro Met Cys Pro Ser Arg His Gly Ser Arg Thr Ala
 1 5 10 15
 Leu Phe Arg Lys Thr Cys Phe Ser Ala Lys Pro
 20 25

<210> 49
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 49
 Thr Pro Ser Ala Thr Ser Arg Leu Trp Arg Pro Val Pro Cys
 1 5 10

<210> 50
 <211> 77
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 50
 Leu Thr Trp Arg Cys Cys Leu Val Gly Ile Arg Gln Arg Leu Glu Arg
 1 5 10 15
 Arg Ala Leu Thr Cys Leu Gly Ala Ser Gly Ser Gly Ser Val Trp Leu
 20 30
 Glu Leu Phe Thr Val Met Pro Ile Phe Ser Cys Trp Met Thr His Cys
 35 40 45
 Pro Arg Trp Thr Leu Met Trp Pro Ser Thr Ser Leu Thr Thr Ser Ser
 50 55 60
 Gly Gln Lys Ala Cys Trp Gln Ala Arg Arg Glu Cys Trp
 65 70 75

68

69

70

<210> 51
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 51
 Arg Thr Ala Leu Ala Ser Cys Pro Arg Gln Thr Ser Ser Leu Cys
 1 5 10 15

<210> 52
 <211> 53
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 52
 Leu Met Asp Arg Cys Leu Arg Trp Ala Arg Thr Gln Pro Cys Ser
 1 5 10 15
 Ala Thr Ala Pro Leu Pro Thr Phe Ser Ala Thr Met Pro Pro Met Arg
 20 30
 Thr Lys Gly Thr Trp Arg Thr Ala Gly Pro Arg Trp Lys Val Gln Arg
 35 40 45
 Ile Arg Arg His Cys
 50

<210> 53
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 53
 Leu Lys Thr His Ser Ala Thr Thr Arg Ile
 1 5 10

<210> 54
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 54
 Gln Thr Met Ile Gln Ser Pro Met Trp Ser Arg Ser Ser Leu
 1 5 10

<210> 55
 <211> 26
 <212> PRT

71

<213> Homo sapiens

<400> 55

Val Pro Cys Pro Gln Met Gly Arg Asp Arg Val Gly Leu Tyr Pro Gly
1 5 10 15Gly Thr Trp Val His Gln Arg Arg Cys Arg
20 25

<210> 56

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

Gln Arg Arg Arg Gln Met Gly His
1 5

<210> 57

<211> 66

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Pro Arg Arg Arg Lys Gln Pro Leu Ala Leu Trp Ser Ser Val Cys Ser
1 5 10 15Gly Ile Met Pro Arg Pro Trp Gly Ser Val Pro Arg Trp Pro Ser Val
20 25 30Ser Cys Met Trp Val Lys Val Arg Leu Pro Leu Glu Pro Met Cys Gly
35 40 45Ser Val Pro Gly Gln Met Met Pro Trp Trp Gln Thr Val Asp Arg Thr Thr
50 55 60

Leu Pro

65

<210> 58

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Gly Trp Ala Ser Met Leu Leu
1 5

<210> 59

<211> 7

<212> PRT

72

73

74

<213> Homo sapiens

<400> 59

Glu Phe Cys Lys Gly Ser Trp
1 5

<210> 60

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Cys Trp Gln Pro Trp Pro Trp Gln Arg Val Ala Ser Arg Leu Pro Val
1 5 10 15

Cys Cys Thr Arg His Cys Cys Thr Thr Arg Tyr Ala Arg His Ser Pro
20 25 30

Ser Leu Thr Pro His His Gln Ala Ala Ser
35 40

<210> 61

<211> 54

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

Thr Ala Ser Pro Arg Thr Ser Met Ser Leu Met Arg Phe Trp Pro Leu
1 5 10 15

Ser Ser Ser Cys Ser Ile Pro Ser Ser Thr Thr Pro Ser Pro Leu Leu
20 25 30

Trp Ser Ser Trp Pro Ala Arg Arg Ser Ser Leu Trp Ser Ser Cys Pro
35 40 45

Trp Leu Cys Ser Thr Pro
50

<210> 62

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

Cys Ser Ala Ser Met Gln Pro His His Gly Asn
1 5 10

<210> 63

<211> 18

<212> PRT

75

<213> Homo sapiens

<400> 63

Ser Gly Trp Asn Gln Ser Ala Ala His Leu Ser Thr Pro Thr Phe Arg
1 5 10 15
Arg Gln

<210> 64

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

Leu Val Pro Val Ser Ser Gly Pro Thr Thr Ala Ala Gly Ile Leu Arg
1 5 10 15
Ser Ser Val Ile Leu Arg Trp Met Pro Thr Arg Glu Ala Ala Thr Pro
20 25 30
Thr Ser Ser Pro Thr Gly Gly
35

<210> 65

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Ala Ser Glu Trp Ser Ser Trp Gly Thr Ala Trp Cys Ser Leu Leu His
1 5 10 15
Tyr Leu Pro Ser Ser Gly Gly Ala Ala
20 25

<210> 66

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

Thr Arg Gly Trp Trp Ala Phe Leu Cys Pro Thr Pro Cys Arg
1 5 10

<210> 67

<211> 55

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

76

(40)

77

78

Cys Gln Ile Trp Asn Leu Thr Ser Trp Leu Trp Arg Gly Ser Arg Ser
1 5 15
Thr Pro Arg Gln Arg Gln Arg Arg Pro Gly Trp Trp Lys Ala Ala Ala
20 30
Leu Pro Lys Val Gly Pro His Val Gly Arg Trp Ser Ser Gly Ile Ile
35 45
Leu Cys Ala Thr Gly Arg Ala 50 55

<210> 68
<211> 22
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 68
Val Cys Met Cys Thr Val Ala Arg Arg Trp Gly Ser Trp Ala Ala Leu
1 5 15
Gly Leu Ala Ser Leu Pro 20

<210> 69
<211> 33
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 69
Pro Phe Ala Cys Ser Ala Ser Trp Arg Arg Gln Arg Val Lys Ser Ala
1 5 15
Leu Met Ala Ser Met Trp Gln Thr Ser Ala Ser Met Thr Cys Ala Leu
20 30
Ser

<210> 70
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 70
Pro Ser Ser Arg Arg Thr Pro Ser Cys Ser Arg Gly Pro Cys Ala
1 5 10 15

<210> 71
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens

79

80

<400> 71

Thr Trp Thr Pro Ser Ala Ala Thr Gln Arg Arg Thr Phe Gly Gly Leu
1 5 15Trp Ser Cys Pro Thr Cys Thr Arg Leu
20 25

<210> 72

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

Ala Pro Ser Arg Gln Ala Trp Thr Ser Ser Ala Gln Arg Ala Gly Arg
1 5 15Ile Ser Ala Trp Ala Arg Gly Ser Ser Cys Ala Trp Pro Glu Pro Cys
20 25 30Ser Ala Arg Ala Ala Ser Trp Phe
35 40

<210> 73

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

Thr Arg Pro Gln Leu Pro Ser Thr Trp Arg Leu Thr Thr Ser Ser Arg
1 5 15Leu Pro Ser Ala Pro Ser Leu Ile Pro Ala Leu Ser
20 25

<210> 74

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 74

Pro Ser His Thr Gly Leu Thr Leu Ser Trp Thr Thr Pro Gly Ser Trp
1 5 15Ser Trp Thr Lys Glu
20

<210> 75

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

81

82

<400> 75

Leu Asn Leu Ile Leu Gln Pro Thr Ser Leu Gln Leu Glu Ala Ser Ser
1 5 15Thr Gly Trp Pro Glu Met Leu Asp Leu Pro Lys Ile Tyr Ser
20 25 30

<210> 76

<211> 57

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

Asp Phe Leu Leu Ala Phe Pro Gly Phe His Gln Glu Gly Asn Asp Thr
1 5 15Lys Tyr Val Arg Arg Met Asp Leu Ile Ala Asn Thr Gly Gly Thr Leu
20 25 30Arg Phe Cys Thr Cys Lys Val Pro Tyr Arg Val Thr Val Leu Asn Ala
35 40 45Leu Asp Glu Glu Met Ile Pro Lys Trp
50 55

<210> 77

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

Met Thr Arg Leu Arg Ser Gln Leu Val
1 5

<210> 78

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

Thr Ser Pro Arg Ser Pro Asp Ser Gln Leu Ser Val Ile Cys Thr Leu
1 5 10 15His Cys Phe Gln Ile Thr Ile Leu
20

<210> 79

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

83

<400> 79

Asn Glu Lys Lys Lys Lys Lys
1 5

<210> 80

<211> 138

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Pro Thr Ala Leu Ala Phe Leu Ala Ala Ala Pro Arg Pro His Gly Arg
1 5 10 15
Pro Val Arg Phe Arg Gly Ala Arg Leu Cln Val Leu Gly Leu Gln Pro
20 25 30
Val Cys Ala His Arg Lys Pro Gly Pro His Ser Leu Leu Pro Glu Leu
35 40 45
Pro Ala Gly Leu Cln Ala Pro His Leu Pro Val Gly Arg Pro Ala Leu
50 55 60
Leu Leu Ala Leu Pro Ala Ala Pro Leu Ser Trp Leu His His Pro Leu
65 70 75 80
Pro Pro Val Cln Ala Gln Asp Gly Pro Gly Cys Pro Ala Val Val Arg
85 90 95
Leu Leu Gly Gly Pro Phe Leu Leu Leu Pro Trp Pro Gly Pro Trp Pro
100 105 110
Gly Pro Cys Pro Cys Phe Leu Cys His Pro Leu Gly Gly Gly His
115 120 125
His Ala Ala Gly His Pro Ala Asp Thr Val
130 135

<210> 81

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Ala Ala Ala Gly Arg Thr Val Phe Gly Gly Pro His Tyr Leu Leu Val
1 5 10 15
Pro Val Cys Gly Leu Arg His Arg Pro Ile Pro Leu Cln Asp Pro Phe
20 25 30
Ser Gln Gly Arg Gly
35

<210> 82

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

84

85

86

<400> 82

Asp Leu Arg Pro Leu Pro Leu His His Leu Leu His Pro Leu Cys Pro
 1 5 10 15
 Gly Thr Leu Cys Pro His Leu Gly Leu Leu Gln Gly Glu Thr Ser Ile
 20 25 30
 Phe Leu Arg Lys Glu Cys Arg Pro
 35 40

<210> 83

<211> 283

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

Asp Gln Arg Trp Leu Ser Leu Pro Pro Val Phe Leu Val Val His Lys
 1 5 10 15
 Asp Gly His Leu Trp Leu Pro Ala Ser Pro Gly Gly Glu Gly Pro Leu
 20 25 30
 Val Pro Lys Gly Arg Gly Gln Ile Pro Asp Gly Gly Ala Ala Ala
 35 40 45
 Gly Gly Met Glu Glu Ala Gly Lys Ala Asp Gly Thr Thr Gln Gly Phe
 50 55 60
 Ser Ser Thr Trp Glu Lys Cys Leu Arg Arg Gly Arg Gly Ala Ala Gly
 65 70 75 80
 Cys Pro Ala Gln Ala Pro Glu Ala Leu Leu Pro Glu Gly Pro Ala Gly
 85 90 95
 His Leu Arg Leu Gln Leu Pro His Gln Cys Leu Leu Gln Ala Tyr Pro
 100 105 110
 Gly Pro Ala Leu Leu His Gln Ser Thr Ala Ala Gln His Pro Asp Gln
 115 120 125
 Val Tyr Leu Gln Pro His Gly Pro Leu Leu Val Gly Leu Pro Gly Gly
 130 135 140
 Trp Ala Asp Val Pro Val Leu His Asp Ala Val Ala Asp Leu Thr Thr
 145 150 155 160
 Leu Leu Pro Leu His Leu Cys Asp Trp Gly Glu Val Ser Tyr Trp Asp
 165 170 175
 His Gly Cys His Leu Gln Glu Gly Ser Gly Tyr His Gln Leu Ser Gln
 180 185 190
 Thr Cys Val His Cys Gly Gly Asn Cys Gln Pro His Val Ser Gly Cys
 195 200 205
 Pro Ala Leu His Gly Pro Cys Pro Leu Pro Gln Ser Ala Val Val Ser
 210 215 220
 Thr Pro Ala Asp His Pro Gly Asp Leu Leu Pro Leu Ala Glu Pro Arg
 225 230 235 240
 Ser Leu Cys Pro Gly Trp Ser Arg Phe His Gly Leu Ala Asp Ser Thr
 245 250 255
 Gln Arg Ser Cys Gly Arg Glu Asp Ala Arg Leu Pro Gly Lys Ala Asn
 260 265 270
 Glu Ile Glu Gly Leu Ala His Gln Ala Asp Glu

87

275

280

<210> 84
<211> 27
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 84

Asp Pro Glu Arg His Gln Gly Ala Glu Ala Val Arg Leu Gly Ala Gln
1 5 10 15
Leu Pro Glu Ala Gly Gly His Gln Ala Gly
20 25

<210> 85

<211> 54

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 85

Ala Pro Ala Ala Ala His Gly Gly Leu Pro Pro His His Asn His Leu
1 5 10 15
His Leu Asp Val Gln Pro Leu Pro Gly Asp Pro Asp His Pro Leu Gly
20 30
Val Arg Val Arg Gly Pro Lys Gln Cys Ala Gly Arg Arg Gly Leu
35 40 45
Cys Val Cys Val Leu Val
50

<210> 86

<211> 35

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

Tyr Leu Lys Thr Ser Pro Gln His Ala Ala Pro Val Asn Gln Gln Pro
1 5 10 15
Asp Ser Gly Gln Cys Val Ser Glu Thr Asp Pro Ala Ile Pro Glu Pro
20 25 30
Arg Gly Thr
35

<210> 87

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

89

90

<400> 87

Pro Pro Glu Cys Gly Lys Lys Asp His Leu Pro Arg Leu Cys His His
 1 5 15
 His Thr Gln Trp His Leu His Leu Gly Pro Gly Pro Ala Pro His Ser
 20 30
 Ala Gln Pro Arg His Pro Gly Pro Glu Arg Gly Thr Gly Gly Arg Gly
 35 40 45
 Gly Ala Cys Gly Leu Trp Glu Val Leu Pro Gly Val Cys Pro Ala Gly
 50 60
 Arg Asp Gly Glu Ala Arg Arg Gln Ser Ala His Glu Gly Leu Arg Gly
 65 70 75 80
 Leu Cys Ala Pro Ala Gly Met Asp Pro Glu Leu His Ser Ser Gly Lys
 85 95
 Arg Ala Phe Arg Gln Ser Pro Glu Pro Gln Ala Leu Pro Ala Asp Ser
 100 105 110
 Gly Gly Leu Cys Leu Ala Ser
 115

<210> 88

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 88

Pro Gly Asp Ala Ala Trp Trp Gly Ser Asp Arg Asp Trp Arg Glu Gly
 1 5 15
 His

<210> 89

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

Pro Val Trp Gly Pro Ala Ala Ala Gly Gln Ser Gly Ser Ser Cys Leu
 1 5 15
 Gln

<210> 90

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

Cys Arg Tyr Phe Leu Ala Gly
 1 5

91

<210> 91
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 91
Pro Thr Val Arg Gly Gly Leu Ser Cys Gly Gln Ala His Leu
1 5 10

<210> 92
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 92
Pro Arg His Arg Ala Arg Arg Arg Ala Gly Arg Gln Asp Ala Ser Ala
1 5 10 15
Gly Asp Ala Arg His
20

<210> 93
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 93
Leu Pro Ala Pro Asp Arg Leu His His Cys Ala Ser
1 5 10

<210> 94
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 94
Asp Gly Pro Val Pro Ser Pro Ala Ala Ala Gln Arg Leu Leu Cys Gln
1 5 10 15
Leu Ser Leu Gln Leu Cys Pro Arg
20

<210> 95
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

93

<400> 95

Gly Pro Arg Ala Pro Gly Gly Gln Leu Asp Arg Val Gly Arg Cys Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 96

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 96

Gly Gly Thr Ala Asp
1 5

<210> 97

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 97

Arg His Thr Gln Gln Pro His Gly Ser Asp Arg Gln
1 5 10

<210> 98

<211> 104

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

Ser	Ser	His	Leu	Cys	Gly	Pro	Glu	Ala	Val	Tyr	Glu	Thr	Ala	Glu	Cys
1				5			10							15	
Pro	Val	Leu	Arg	Trp	Gly	Gly	Thr	Gly	Ser	Ala	Cys	Thr	Pro	Glu	Ala
			20					25					30		
Pro	Gly	Ser	Ile	Arg	Glu	Gly	Ala	Gly	Asp	Arg	Gly	Glu	Gly	Arg	Trp
		35					40					45			
Gly	Thr	Asp	Pro	Gly	Gly	Glu	Ser	Ser	His	Trp	His	Cys	Gly	Ala	Gln
		50				55				60					
Cys	Val	Leu	Gly	Leu	Cys	Gln	Gly	Arg	Gly	Ala	Leu	Tyr	His	Ala	Gly
	65				70				75					80	
His	Leu	Ser	Pro	Val	Cys	Gly	Ser	Lys	Cys	Gly	Cys	His	Trp	Ser	Gln
					85				90					95	
Cys	Val	Ala	Gln	Cys	Leu	Asp	Lys								
					100										

<210> 99

<211> 5

94

95

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 99
Cys His Gly Arg Gln
1 5

<210> 100
<211> 56
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 100
Thr Glu Gln His Phe Pro Glu Ala Gly Arg Leu Cys Phe Arg Asn
1 5 10 15
Ser Ala Arg Val Leu Gly Asp Ala Gly Ser His Gly His Gly Ser Gly
20 25 30
Trp His Pro Gly Cys Pro Cys Val Ala Pro Gly Thr Ala Ala Gln Gln
35 40 45
Asp Thr Leu Ala Thr Val Leu Leu
50 55

<210> 101
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 101
His His Thr Ile Arg Pro His Pro Glu Leu Leu Leu Gln Gly His Leu
1 5 10 15
Cys Arg

<210> 102
<211> 89
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 102
Gly Ser Gly Pro Cys His Pro His Ala Ala Gln Phe Leu Leu Gln Arg
1 5 10 15
His Leu His Ser Cys Gly His His Gly Gln His Ala Ala Leu His Cys
20 25 30
Gly His Pro Ala Pro Gly Cys Ala Leu His Leu Ser Ala Ala Leu Leu
35 40 45
Cys Ser His Ile Thr Ala Thr Glu Ala Ala Gly Ile Ser Gln Pro Leu
50 55 60
Thr Tyr Leu Leu Pro Leu Phe Gly Asp Ser Asp Trp Cys Gln Cys His

96

97

65 Pro Gly Leu Gln Pro Gln Pro Gly Phe
85

75

80

<210> 103

<211> 75

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

Gly Gly Cys Gln Pro Glu Lys Leu Leu Pro Leu His His Leu Gln Pro
1 5 10 15

Val Ala Glu His Arg Ser Gly Val Arg Gly Glu Leu Arg Gly Ala Leu
20 25 30

Cys Cys Thr Ile Cys Arg His Arg Glu Glu Gln Pro Glu Pro Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Pro Phe Cys Val Leu Leu Ala Gly Asp Ile Cys Ser Glu
50 55 60

Leu Asp Asp Thr Asn Asp Val Arg Phe Gly Ile
65 70 75

<210> 104

<211> 92

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

His Arg Gly Cys Gly Glu Gly Gln Gly Val Leu Gln Asp Arg Asp Arg
1 5 10 15

Gly Ala Leu Gly Gly Arg Gln Pro Pro Ser Arg Arg Leu Ala Pro
20 25 30

Thr Trp Gly Gly Val Pro Glu Leu Phe Cys Ala Leu Pro Ala Gly
35 40 45

Pro Arg Pro Gly Ala Glu Arg Pro Glu Ser Ala Cys Ala Arg Trp Arg
50 55 60

Glu Gly Gly Asp Arg Gly Pro His Trp Gly Trp Gln Val Phe His Asp
65 70 75 80

Pro Leu Pro Val Pro His Pro Gly Gly Lys Gly
85 90

<210> 105

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

Trp Pro Gln Cys Gly Arg His Arg Pro Pro

99

100

1	5	10	
<210> 106			
<211> 99			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 106			
Pro Ala Leu Ser Ala Asp His His Pro Ala Gly Pro His Pro Val Leu			
1	5	10	15
Gly Asp Pro Ala His Glu Pro Gly Pro Leu Arg Gln Leu Leu Arg Gly			
	20	25	30
Gly His Leu Val Gly Phe Gly Ala Val Pro Pro Ala His Val Cys Glu			
	35	40	45
Leu Pro Ala Gly Arg Pro Gly Leu Pro Val Leu Arg Gly Arg Gly Glu			
50	55	60	
Ser Gln Arg Gly Pro Glu Ala Ala Arg Val Pro Gly Pro Ser Pro Ala			
65	70	75	80
Pro Gln Glu Pro His Pro Gly Phe Arg Arg Gly His Ser Cys His Arg			
	85	90	95
Pro Gly Asp			
<210> 107			
<211> 11			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 107			
Gln Pro His Pro Gly Tyr His Pro His Pro Val			
1	5	10	
<210> 108			
<211> 11			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 108			
Tyr Leu His Cys Pro Asp His Arg Thr Pro Ala			
1	5	10	
<210> 109			
<211> 17			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 109			

101

102

His Tyr His Gly Leu His Gln Gly Pro Gly Pro Gly Gln Arg Ser Ser
1 5 15
Ser

<210> 110
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 110
Phe Ser Ser Gln Pro His Cys Ser
1 5

<210> 111
<211> 42
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 111
Arg His Leu Leu Arg Asp Gly Gln Arg Cys Trp Thr Cys Leu Lys Tyr
1 5 15
Ile Pro Glu Ile Ser Ser Trp Pro Phe Leu Val Phe Ile Arg Lys Glu
20 25 30
Met Thr Pro Asn Met Ser Ala Glu Trp Thr
35 40

<210> 112
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 112
Gln Thr Leu Gly Ala Pro
1 5

<210> 113
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 113
Asp Phe Ala Pro Val Lys Cys Leu Thr Gly
1 5 10

<210> 114

104

103

<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 114
Ser Pro Ser Gly Glu
1 5

<210> 115
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 115
Phe Glu Pro Val Arg Leu Val Pro Gly Leu Pro Ile Pro Asn
1 5 10

<210> 116
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 116
Val Leu Phe Ala His Cys Thr Val Phe Lys
1 5 10

<210> 117
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 117
Arg Phe Tyr Glu Met Lys Lys Lys Lys Lys
1 5 10

<210> 118
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 118
Lys Arg Asp Ile Val Met Arg His Thr Thr Lys Val Ser Met Pro Asn
1 5 10 15

<210> 119	
<211> 6	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 119	
Asn Gln Cys Asn Ile Gly	
1	5
<210> 120	
<211> 11	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 120	
Glu Asn Leu Ile Phe Gln Lys Arg Tyr Ser Thr	
1	5 10
<210> 121	
<211> 10	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 121	
Arg Ile Leu His Ile Lys Ser Ser Phe Leu	
1	5 10
<210> 122	
<211> 8	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 122	
Ser Phe Asn Ser Leu Met Tyr Asn	
1	5
<210> 123	
<211> 11	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 123	
Ala Leu Phe Arg Gln Gly Gly Met Ser Val Ile	
1	5 10

108

107

[illegible]

<210> 129
<211> 33
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 129
Ser Ser Ile Cys Pro Gln Met Asp Ser Ser Leu Ala Lys Thr Arg Phe
1 5 15
Ile Gly Arg His Arg Val Arg Glu Trp Glu Asp Gly Val Glu Ala Gly
20 25 30
Cys

<210> 130
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 130
Ser Ala Val Ser Glu
1 5

<210> 131
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 131
Phe Cys Leu Leu Glu
1 5

<210> 132
<211> 32
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 132
Trp Ser Met Phe Gly Gly Ile Leu Cys Phe Ile Arg Ser Glu Arg Tyr
1 5 15
Leu Gln Ser Lys Leu Gln Met Thr His Lys Ser Val Asn Ser Pro
20 25 30

<210> 133
<211> 18
<212> PRT

112

111

<213> Homo sapiens
 <400> 133
 Tyr Ala Lys Met Lys Thr Lys His Tyr Cys Tyr Pro Lys Gly Thr Gly
 1 5 10 15
 Ala Trp
 <210> 134
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 134
 Cys Ala Asp Gly Ala Val Gly
 1 5
 <210> 135
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 135
 Glu Ser Tyr Tyr Arg Phe Ser Leu Leu Gly Phe Ile Gly Gly Ser Tyr
 1 5 10 15
 <210> 136
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 136
 Asp Glu Ile Val Leu Ser Phe
 1 5
 <210> 137
 <211> 48
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 137
 Ile Gln Ile Ser Cys Leu Glu Leu Val Leu Arg Met Gly Val Ile Lys
 1 5 10 15
 Glu Phe Phe Val Phe Leu Phe Val Cys Leu Phe Trp Leu Leu Ser Asn
 20 25 30
 Thr Pro Leu Thr Phe Ile Ser Ile Ile Leu Gln Arg Lys Glu Thr Asn
 35 40 45

113

<210> 138
 <211> 50
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 138
 Asn Val Cys Phe Asn Lys His Phe Asn Lys Phe Ser Gly Phe Phe Phe
 1 5 15
 Pro Leu Leu Lys Lys Leu Ala Tyr Thr Ile Ala Ile Lys Glu Leu Met
 20 30
 Leu Thr Ile Val Cys Tyr Asn Leu Ser Asp Phe Ser Lys Glu Ala Gln
 35 40 45
 Cys His
 50

 <210> 139
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 139
 Ile Cys Glu Gly Gln Arg Asn
 1 5

 <210> 140
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 140
 Tyr Phe His Phe Met Ile Phe Thr Leu Val Asn Phe Val Tyr Lys Asn
 1 5 15
 Thr Arg Gln Ser Val Leu Pro Met Glu Thr Gly Phe Arg Leu Leu Cys
 20 25 30
 Phe Tyr Cys
 35

 <210> 141
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 141
 Ser Leu Lys Phe Arg Asn Ala Asn Thr
 1 5

<210> 142	
<211> 11	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 142	
Ile Ser Phe Phe Leu Thr Ile Leu Glu Asp Cys	10
1	5
<210> 143	
<211> 7	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 143	
Tyr Phe Asp Ile Phe Leu Ala	5
1	5
<210> 144	
<211> 11	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 144	
Thr Tyr Leu Gln Ile Cys Asp Ser Asp Ser Gln	10
1	5
<210> 145	
<211> 8	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 145	
Leu Gln Thr Asn Asn Ile Gln Gly	5
1	5
<210> 146	
<211> 17	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 146	
Asn Lys Asn His Ser Glu Ser Thr Ile Val Lys Leu Cys Tyr Ile Asn	15
1	5

Phe

<210> 147
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 147

Val Cys Asn Asn Leu Thr Ser Lys Cys Tyr Val Ile Thr Ile Asn Asn
1 5 10 15
Gly

<210> 148
<211> 28
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 148

Arg Glu His Leu Trp Lys Phe Ser Asn Tyr Leu Ser Tyr Thr Val
1 5 10 15
Cys Arg Met Asn Val Glu Met Ile Leu Leu Ala Phe
20 25

<210> 149
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 149

Met Phe Cys Gly Leu Asn Val Phe Leu Leu Lys
1 5 10

<210> 150
<211> 28
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 150

Ser Phe Trp Tyr Leu Phe Lys Leu His Phe Leu Arg Ser Gly Asn Phe
1 5 10 15
Arg Ile Ile Phe Ala Leu Phe Gln Phe Cys Asp Phe
20 25

<210> 151
<211> 6

120

119

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 151
Asn Glu Cys Leu Val Tyr
1 5

<210> 152
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 152
Ala Ser Trp Ser Phe Leu Pro His Val Val Lys Ser Ser Glu
1 5 10

<210> 153
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 153
Thr Val Asn Lys Leu Pro Lys Thr Cys Leu Glu Phe His Phe Glu Ala
1 5 10 15
Ile Cys

<210> 154
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 154
Tyr Leu Lys Cys Ile His Ile Cys Ser Tyr Val Lys Asn Cys Ile Val
1 5 10 15
Leu Arg Met

<210> 155
<211> 47
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 155
Ser Met Ser Thr Leu Val Val Asn Ile Ser Asp Val Lys Thr Leu Phe
1 5 10 15
Ile Thr Val Asp Phe Lys Asn Lys Lys Ser Leu Pro Lys Tyr Tyr Gln
20 25 30

122

121

Lys Pro Leu Ser Leu Pro Glu Leu Pro Ser Leu Gly Lys Asn Arg
35 40 45

<210> 156
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 156
Ile Lys Gln Arg Leu Cys Pro Phe
1 5

<210> 157
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 157
Tyr Gln Thr Pro Gln Ile Leu Ser His Ile Phe
1 5 10

<210> 158
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 158
His Ile Val Tyr Arg Lys Phe Thr Gly Tyr Ala Met Ile Lys Thr Phe
1 5 10 15
Lys

<210> 159
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 159
Ile Asp Ser Cys Lys Arg Lys Asp Asn Ile
1 5 10

<210> 160
<211> 27
<212> PRT
<213> Homo sapiens

123

124

<400> 160

Val Ala Arg Gln Ser Lys Val Ser Val Ile Ser Gly Ser Leu Leu Ile
1 5 15Ile Glu Gln Ser Phe Pro Tyr Arg Ile Leu Leu
20 25

<210> 161

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 161

Ser Leu Ser Leu Val Val Ile Ala Pro Ala Ala Phe Phe Arg Arg Gln
1 5 15Leu Gly Gln Gly Asp Leu Asn Gly
20

<210> 162

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 162

Met Cys Cys Phe Ala Cys Leu
1 5

<210> 163

<211> 92

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 163

Asn Ser Ala Gln Ser Leu Val Ser Leu Ser Leu Ser Leu His Leu
1 5 15Ser Leu Ser Leu Leu His Gln Ser Leu Arg Leu Arg His Gln Asp
20 25 30Ala Ser Phe Pro Glu Ala Ser Phe Phe Phe Leu Arg Trp Ser
35 40 45Phe Ala Leu Leu Pro Arg Leu Ala Cys Ser Ala Ala Ile Leu Ala Asp
50 55 60Cys Asn Phe His Leu Pro Cys Ser His Glu Ser Phe Ala Ser Ala Ser
65 70 75 80Gly Leu Ala Gly Ile Thr Gly Thr Cys His His Ala
85 90

<210> 164

125

<211> 78
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 164
Leu Ile Phe Val Phe Leu Val Glu Thr Gly Phe His His Val Gly Gln
1 5 15
Ala Ser Leu Lys Leu Leu Thr Leu Ser Asp Leu Pro Ala Leu Ala Ser
20 30
Gln Ser Ala Gly Ile Thr Gly Met Ser His Arg Val Leu Pro Arg His
35 40 45
Ile Lys Phe Asp Arg Tyr Cys Ile Pro Phe Gly Ser Leu Gly Ile Asn
50 55 60
Phe Cys Leu Cys His Ser Ala Leu Tyr Ile Leu Lys Trp Arg
65 70 75

<210> 165
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 165
Gly Gly Leu Gly Arg Lys Ile Ala Arg Ile Pro Lys Pro Cys Asn Thr
1 5 15
His

<210> 166
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 166
Glu Phe Gln Ile His Tyr Ile
1 5

<210> 167
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 167
Arg Ala Ser Glu Gly Asn Ser Ile Val Asn Trp Val
1 5 10

<210> 168
<211> 6

127

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 168
Ser Val Arg Pro Lys Gly
1 5

<210> 169
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 169
Asp Cys Thr Val Leu
1 5

<210> 170
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 170
Thr Ser Ala Lys Val
1 5

<210> 171
<211> 57
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 171
Met Leu Ser Val Ser Leu Val Phe Ile Ser Ala Ser Ser Ser Leu Leu
1 5 10 15
Gly Tyr Ile Val Val Leu Phe Pro Val Trp His Leu Ser Ser Leu Val Phe
20 30
His Tyr Gly Lys Phe Ile Lys Lys Leu Ala Pro Leu Leu Ser Ser Ser
35 40 45
Asn Ala His Lys Lys Glu Met Glu Asp Ile
50 55

<210> 172
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 172

129

130

Ala Arg Glu Ile Thr Leu His
1 5

<210> 173
<211> 33
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 173
Ile Ser Ser Phe Phe Leu Leu Asp Leu Asn Val Ser Ser His Ser Asn
1 5 10 15
Leu Trp Gly Leu Leu Val Phe Ser Tyr Cys Thr Leu Tyr Val Glu Leu
20 25 30
Phe

<210> 174
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 174
Asn Ile Lys His Ile Tyr Phe Glu Phe Glu Leu Phe Leu Asn Phe Val
1 5 10 15
Phe Ile Leu

<210> 175
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 175
Ile Lys Cys Lys Ser Lys Lys Lys Lys Lys Lys
1 5 10

<210> 176
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 176
Gly Thr Pro Leu Lys
1 5

<210> 177

131

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 177
Ala Cys Pro Ile Lys Thr Ser Val Ile
1 5

<210> 178
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 178
Phe Phe Lys Lys Asp Thr Leu His Lys Glu Ser Phe Ile
1 5 10

<210> 179
<211> 39
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 179
Lys Val Leu Ser Cys Ser Thr Phe Lys Val Leu Ile His Ser Cys Ile
1 5 10 15
Thr Glu Ser Ser Phe Glu Pro Phe Leu Gly Arg Glu Ala Cys Leu Ser
20 25 30
Ser Ser Val Trp Pro Ser Lys
35

<210> 180
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 180
Leu Leu His Trp Asn Gln Phe Phe Ser Leu Leu Lys
1 5 10

<210> 181
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 181
Ile Leu Cys His Lys Asn Lys Arg

134

133

1 5

<210> 182
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 182

Arg Ala Lys Leu Met Leu Thr Ile Phe Ser Leu Leu
 1 5 10

<210> 183
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 183

Leu Cys Gln Gln Val Phe Ile Asn Thr Tyr Gly Lys Val Thr Val
 1 5 10 15
 Val Gly Ile Glu Asn Tyr Ile Ile Phe Lys Ala Val Phe Val Pro Arg
 20 25 30
 Trp Thr His His
 35

<210> 184
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 184

Gln Arg Leu Gly Ser Leu Glu Gly Ile Gly
 1 5 10

<210> 185
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 185

Glu Asn Gly Lys Met Glu Try Arg Arg Val Val Lys Val Leu Ser Val
 1 5 10 15
 Ser Asp Phe Val Tyr Leu Asn Asn Gly Pro Cys Leu Gly Ala Tyr Cys
 20 25 30
 Val Ser

135

<210> 186
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 186
Glu Val Lys Gly Ile Cys Lys Val Ser Tyr Lys
1 5 10

<210> 187
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 187
Pro Ile Asn Leu Leu Thr Thr Val Leu Asn Met Gln Arg
1 5 10

<210> 188
<211> 31
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 188
Lys Pro Ser Ile Thr Ala Thr Gln Arg Glu Leu Val Leu Gly Asp Val
1 5 10 15
Gln Met Gly Leu Leu Val Lys Arg Ala Ile Thr Gly Phe Leu Ser
20 25 30

<210> 189
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 189
Glu Val Val Thr Glu Met Arg Leu Phe Tyr Leu Phe Glu Tyr Arg Ser
1 5 10 15
Leu Val Leu Ser
20

<210> 190
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 190
Arg Ser Phe Leu Phe Phe Cys Leu Phe Val Cys Phe Gly Ser Leu Val

138

137

1	Ile	Leu	Leu	5	10	15	
137							
138							
139							
140							
141							
142							
143							
144							
145							
146							
147							
148							
149							
150							
151							
152							
153							
154							
155							
156							
157							
158							
159							
160							
161							
162							
163							
164							
165							
166							
167							
168							
169							
170							
171							
172							
173							
174							
175							
176							
177							
178							
179							
180							
181							
182							
183							
184							
185							
186							
187							
188							
189							
190							
191							
192							
193							
194							
195							
196							
197							
198							
199							
200							
201							
202							
203							
204							
205							
206							
207							
208							
209							
210							
211							
212							
213							
214							
215							
216							
217							
218							
219							
220							
221							
222							
223							
224							
225							
226							
227							
228							
229							
230							
231							
232							
233							
234							
235							
236							
237							
238							
239							
240							
241							
242							
243							
244							
245							
246							
247							
248							
249							
250							
251							
252							
253							
254							
255							
256							
257							
258							
259							
260							
261							
262							
263							
264							
265							
266							
267							
268							
269							
270							
271							
272							
273							
274							
275							
276							
277							
278							
279							
280							
281							
282							
283							
284							
285							
286							
287							
288							
289							
290							
291							
292							
293							
294							
295							
296							
297							
298							
299							
300							
301							
302							
303							
304							
305							
306							
307							
308							
309							
310							
311							
312							
313							
314							
315							
316							
317							
318							
319							
320							
321							
322							
323							
324							
325							
326							
327							
328							
329							
330							
331							
332							
333							
334							
335							
336							
337							
338							
339							
340							
341							
342							
343							
344							
345							
346							
347							
348							
349							
350							
351							
352							
353							
354							
355							
356							
357							
358							
359							
360							
361							
362							
363							
364							
365							
366							
367							
368							
369							
370							
371							
372							
373							
374							
375							
376							
377							
378							
379							
380							
381							
382							
383							
384							
385							
386							
387							
388							
389							
390							
391							
392							
393							
394							
395							
396							
397							
398							
399							
400							
401							
402							
403							
404							
405							
406							
407							
408							
409							
410							
411							
412							
413							
414							
415							
416							
417							
418							
419							
420							
421							
422							
423							
424							
425							
426							
427							
428							
429							
430							
431							
432							
433							
434							
435							
436							
437							
438							
439							
440							
441							
442							
443							
444							
445							
446							
447							
448							
449							
450							
451							
452							
453							
454							
455							
456							
457							
458							
459							
460							
461							
462							
463							
464							
465							
466							
467							
468							
469							
470							
471							
472							
473							
474							
475							
476							
477							
478							
479							
480							
481							
482							
483							
484							
485							
486							
487							
488							
489							
490							
491							
492							
493							
494							
495							
496							
497							
498							
499							
500							
501							
502							
503							
504							
505							
506							
507							
508							
509							
510							
511							
512							
513							
514							
515							
516							
517							
518							
519							
520							
521							
522							
523							
524							
525							
526							
527							
528							
529							
530							
531							
532							
533							
534							
535							
536							
537							
538							
539							
540							
541							
542							
543							
544							
545							
546							
547							
548							
549							
550							
551							
552							
553							
554							
555							
556							
557							
558							
559							
560							
561							
562							
563							
564							
565							
566							
567							
568							
569							
570							
571							
572							
573							
574							
575							
576							
577							
578							
579							
580							
581							
582							
583							
584							
585							
586							
587							
588							
589							
590							
591							
592							
593							
594							
595							
596							
597							
598							
599							
600							
601							
602							
603							
604							
605							
606							
607							
608							
609							
610							
611							
612							
613							
614							
615							
616							
617							
618							
619							
620							
621							
622							
623							
624							
625							
626							
627							
628							
629							
630							
631							
632							
633							
634							
635							
636							
637							
638							
639							
640							
641							
642							
643							
644							
645							
646							
647							
648							
649							
650							
651							
652							
653							
654							
655							
656							
657							
658							
659							
660							
661							
662							
663							
664							
665							
666							
667							
668							
669							
670							
671							
672							
673							
674							
675							
676							
677							
678							
679							
680							
681							
682							
683							
684							
685							
686							
687							
688							
689							
690							
691							
692							
693							
694							
695							
696							
697							
698							
699							
700							
701							
702							
703							
704							
705							
706							
707							
708							
709							
710							
711							
712							
713							
714							
715							
716							
717							
718							
719							
720							
721							
722							
723							
724							
725							
726							
727							
728							
729							
730							
731							
732							
733							
734							
735							
736							
737							
738							
739							
740							
741							
742							
743							
744							
745							
746							
747							
748							
749							
750							
751							
752							
753							
754							
755							
756							
757							
758							
759							
760							
761							
762							
763							
764							
765							
766							
767							
768							
769							
770							
771							
772							
773							
774							
775							
776							
777							
778							
779							
780							
781							
782							
783							
784							
785							
786							
787							
788							
789							
790							
791							
792							
793							
794							
795							
796							
797							
798							
799							
800							
801							
802							
803							
804							
805							
806							
807							
808							
809							
810							
811							
812							
813							
814							
815							
816							
817							
818							
819							
820							
821							
822							
823							
824							
825							
826							
827							
828							
829							
830							
831							
832							
833							
834							
835							
836							
837							
838							
839							
840							
841							
842							
843							
844							
845							
846							
847							
848							
849							
850							
851							
852							
853							
854							
855							
856							
857							
858							
859							
860							
861							
862							
863							
864							
865							
866							
867							
868							
869							
870							
871							
872							
873							
874							
875							
876							
877							
878							
879							
880							
881							
882							
883							
884							
885							
886							
887							
888							
889							
890							
891							
892							
893							
894							
895							
896							
897							
898							
899							
900							
901							
902							
903							
904							
905							
906							
907							
908							
909							
910							
911							
912							
913							
914							
915							
916							
917							
918							
919							
920							
921							
922							
923							
924							
925							
926							
927							
928							
929							
930							
931							
932							
933							
934							
935							
936							
937							
938							
939							
940							
941							
942							
943							
944							
945							
946							
947							

139

140

Leu Thr Leu Lys Ser Val Phe Phe Ser Leu Tyr Leu Lys Ile Val Asn
 35 40
 Ile Leu Ile Ser Ser
 50

<210> 195
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 195
 Leu Asp Glu Phe Lys His Ile Phe Arg Ser Val Thr Val Thr Ala Asn
 1 5 10 15
 Arg Thr Asp Asn Ile Ser Phe Lys Pro Ile Ile Ser Arg Val Lys Ile
 20 25 30
 Lys Ile Ile Val Lys Val Arg Leu
 35 40

<210> 196
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 196
 Asn Tyr Ala Ile Leu Thr Phe Lys Ser Val Ile Thr
 1 5 10

<210> 197
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 197
 His Gln Asn Val Met
 1 5

<210> 198
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 198
 Ile Met Ala Ser Glu Asn Ile Phe Gly Asn Ser Gln Ile Thr Phe Leu
 1 5 10 15
 Thr Thr Leu Phe Ala Glu
 20

<210> 199
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 199
Leu Ser Glu Cys Ser Val Gly
1 5

<210> 200
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 200
Met Cys Phe Cys Leu Asn Lys Ala Phe Gly Ile Cys Leu Asn Tyr Thr
1 5 10 15
Ser

<210> 201
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 201
Glu Val Glu Ile Leu Gly Ser Ser Leu Leu Cys Phe Ser Phe Val Ile
1 5 10 15
Phe Glu Met Asn Val
20

<210> 202
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 202
Phe Thr Glu Pro Val Gly His Phe Phe Leu Met Ser Ser Leu Ser Pro Val
1 5 10 15
Ser Lys Pro Glu Leu
20

<210> 203
<211> 7
<212> PRT

```

<213> Homo sapiens
<400> 203
Ile Asn Tyr Gln Lys Leu Ala
1 5

<210> 204
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 204
Asn Phe Ile Leu Lys Gln Phe Ala Asn Ile
1 5 10

<210> 205
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 205
Ser Val Tyr Thr Phe Val Val Met Leu Lys Ile Val Leu Tyr
1 5 10

<210> 206
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 206
Glu Cys Asn Gln Cys Leu Leu
1 5

<210> 207
<211> 41
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 207
Thr Phe Leu Met Ser Lys Leu Tyr Ser Leu Leu Leu Ile Leu Arg Ile
1 5 10 15
Arg Asn His Cys Leu Asn Ile Thr Lys Ser His Cys Leu Tyr Pro Asn
20 25 30
Phe Pro Val Trp Glu Arg Ile Val Arg
35 40

```

145

<210> 208
<211> 36
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 208
Asn Lys Gly Ser Ala Leu Ser Asp Thr Lys Leu His Arg Tyr Phe Leu
1 5 15
Thr Ser Phe Lys Thr Phe Cys Asn Ile Leu Phe Ile Gly Ser Leu
20 25 30
Gln Gly Met Gln
35

<210> 209
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 209
Leu Lys Leu Leu Ser Glu Leu Ile Val Ala Lys Glu Arg Ile Ile Phe
1 5 10 15
Lys Val Ser Glu
20

<210> 210
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 210
Gln Asp Asn Leu Lys Phe Leu
1 5

<210> 211
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 211
Tyr Leu Ala Leu Cys
1 5

<210> 212
<211> 18
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 212

Ser Lys Val Ser Leu Thr Glu Ser Phe Tyr Glu Gln Ala Arg Val
1 5 10 15

Tyr Pro

<210> 213

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 213

His Leu Leu Arg Phe Ser Gly Asp Ser
1 5

<210> 214

<211> 36

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 214

Met Asp Arg Cys Ala Val Leu Pro Ala Cys Arg Ile Gln Pro Ser Leu
1 5 10 15

Trp Ser Leu Ser Leu Ser Pro Ser Ser Thr Ser Pro Ser Leu Phe Phe
20 25 30

Cys Thr Arg Ala
35

<210> 215

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 215

Gly Cys Ala Thr Lys Met Arg His Phe Phe Gln Arg Leu Leu Phe Phe
1 5 10 15

Phe Phe

<210> 216

<211> 36

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 216

Asp Gly Val Leu Leu Cys Cys Pro Gly Trp His Ala Val Leu Gln Ser

149

150

1 Trp Leu Thr Ala Thr Ser Thr Ser Arg Val His Thr Ser Leu Leu Pro 15
20 30
Gln Pro Leu Asp 35

<210> 217
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 217
Leu Gly Leu Gln Ala Arg Ala Thr Met Pro Ser 10
1 5

<210> 218
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 218
Arg Arg Gly Phe Thr Met Leu Ala Arg Leu Val Ser Asn Ser 10
1 5

<210> 219
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 219
Val Ile Cys Pro Pro Trp Pro Pro Lys Val Leu Gly Leu Gln Ala 15
1 5 10

<210> 220
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 220
Val Thr Val Ser Cys Pro Asp Ile Ser Asn Leu Thr Gly Ile Val Tyr 15
1 5 10
Pro Leu Asp Leu 20

<210> 221

151

<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 221
Glu Leu Ile Phe Ala Ser Val Thr Gln Leu Cys Ile Phe
1 5 10

<210> 222
<211> 40
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 222
Asn Gly Asp Lys Tyr Arg Glu Val Leu Glu Gly Lys Leu Pro Glu Phe
1 5 10 15
Pro Asn His Val Thr Leu Ile Glu Asn Ser Arg Ser Ile Ile Ser Lys
20 25 30
Gly Gln Val Lys Glu Thr Val Leu
35 40

<210> 223
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 223
Thr Gly Tyr Asn Ser Leu Val Leu Asn
1 5

<210> 224
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 224
Tyr Ile Leu Asn Leu
1 5

<210> 225
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 225
Asp Pro Lys Val Asp Lys Gln

153

1 5

<210> 226
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 226

Phe Lys Ile Val Gln Tyr Ser Lys Arg Leu Gln Arg Ser Arg Cys Tyr
1 5 15

Gln Tyr His

<210> 227
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 227

Phe Leu Phe Leu Pro Val Ala Pro Phe
1 5

<210> 228
<211> 53
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 228

Val Thr Leu Leu Ser Ser Phe Gln Cys Gly Ile Cys His Trp Phe Phe
1 5 15

Thr Met Ala Ser Ser Leu Lys Ser Leu Leu His Cys Tyr Leu Gln Val
20 25 30

Met Pro Ile Arg Arg Trp Lys Ile Ser Glu Thr Ile Lys Ala Leu Ala
35 40 45

Ser Arg Gln Glu Lys
50

<210> 229
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 229

Arg Cys Ile Lys Phe Gln Val Ser Phe Cys
1 5 10

155

<210> 230
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 230

Met Cys Leu Ala Thr Leu Ile Tyr Gly Gly Phe Trp Phe Phe Pro Ile
1 5 10 15

Val Leu Cys Met
20

<210> 231
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 231

Asn Cys Phe Glu Ile Ser Ser Ile Phe Thr Leu Asn Leu Asn Ser Phe
1 5 10 15

Leu Ile Leu Tyr Leu Ser Phe Glu
20

<210> 232
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 232

Asn Val Asn Pro Lys Lys Lys Lys Lys
1 5

<210> 233
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 233

Lys Arg His Cys Asn Glu Ala His His
1 5

<210> 234
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 234

156

157

158

Ser Glu His Ala Gln Leu Lys Pro Val
1 5

<210> 235
<211> 31
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 235
Tyr Arg Ile Arg Lys Ser Asp Phe Ser Lys Lys Ile Leu Tyr Ile Lys
1 5 10 15
Asn Pro Ser Tyr Lys Lys Phe Phe Leu Val Val His Leu Lys Phe
20 25 30

<210> 236
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 236
Leu Arg Val Pro Leu Ser Pro Phe
1 5

<210> 237
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 237
Ala Gly Arg His Val Cys His Leu Ala Cys Gly Pro Val Ser Asp Tyr
1 5 10 15
Tyr Ile Gly Ile Ser Phe Ser Val Phe
20 25

<210> 238
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 238
Asn Lys Phe Tyr Ala Ile Arg Ile Lys Asp Lys Glu Gln Asn
1 5 10

<210> 239
<211> 46

(81)

159

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 239

Leu	Phe	Leu	Ala	Tyr	Tyr	Asn	Tyr	Val	Asn	Lys	Cys	Leu	Leu	Ile	Pro
1				5					10					15	
Ile	Met	Gly	Lys	Ser	Leu	Trp	Leu	Ala	Leu	Lys	Ile	Thr	Ser	Ser	Leu
			20					25					30		
Lys	Gln	Tyr	Leu	Ser	Pro	Asp	Gly	Leu	Ile	Thr	Ser	Lys	Asp		
			35				40					45			

<210> 240

v211^5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 240

Val His Trp Lys Ala
1 5

241

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

241

Gly Glu Arg Met Gly Arg Trp Ser Gly Gly Gly Leu Leu Lys Cys
1 5 10 15
Gln

<210> 242

 $\leq 211 \times 5$

<212> PRT

<213> Homo sapiens

242

Val	Ile	Leu	Ser	Thr
1				5

243

 $\sqrt{211} \lambda$

<212> PRT

<212> Homo sapiens

243

Ile Met Val His Val Trp Gly His Ile Val Phe His Lys Lys

1	5	10	
<210> 244			
<211> 5			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 244			
Lys Val Phe Ala Lys			
1	5		
<210> 245			
<211> 5			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 245			
Ala Thr Asn Asp Pro			
1	5		
<210> 246			
<211> 45			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 246			
Gln Gln Ser Leu Ile Cys Lys Asp Glu Asn Gln Ala Leu Leu Leu Pro			
1	5	10	15
Lys Gly Asn Trp Cys Leu Val Met Cys Arg Trp Gly Cys Trp Leu Arg			
	20	25	30
Glu Leu Leu Gln Val Phe Ser Leu Arg Phe His Arg Arg			
	35	40	45
<210> 247			
<211> 12			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 247			
Asp Cys Phe Ile Phe Leu Asn Thr Asp Leu Leu Ser			
1	5	10	
<210> 248			
<211> 23			
<212> PRT			

164

163

<213> Homo sapiens

<400> 248

Val Ser Ser Glu Asp Gly Ser Asn Lys Gly Val Phe Cys Phe Phe Val
1 5 15

Cys Leu Phe Val Leu Ala Pro
20

<210> 249

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 249

Tyr Ser Ser Asp Ile Tyr Phe Tyr Tyr Ser Ser Lys Lys Gly Asn Gln
1 5 15

Leu Lys Cys Leu Leu
20

<210> 250

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 250

Val Leu Trp Val Phe Phe Ser Pro Phe Lys Lys Ile Ser Ile Tyr His
1 5 15

Ser Asn Lys Arg Thr Asn Val Asn Tyr Cys Met Leu Gln Leu Lys
20 25 30

<210> 251

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 251

Arg Ser Thr Met Ser Leu Lys Val Leu Leu Lys Arg Ile Ile Val Thr
1 5 15

Leu Asn Leu

<210> 252

<211> 48

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 252

165

166

Arg Pro Lys Lys Leu Lys Gly Val Ile Phe Ser Phe Tyr Asp Ile His
 1 5 15
 Ile Ser Lys Phe Cys Val Gln Glu Tyr Gln Ala Glu Cys Phe Thr His
 20 30
 Gly Asn Arg Phe Gln Ile Thr Leu Phe Leu Leu Glu Ser Gln Val
 35 40 45

<210> 253
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 253
 His Leu Asn Gln Phe Phe Ser His Tyr Thr
 1 5 10

<210> 254
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 254
 Arg Leu Leu Ile Phe
 1 5

<210> 255
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 255
 Tyr Leu Pro Ser Leu Met Asn Leu Asn Ile Ser Ser Asp Leu
 1 5 10

<210> 256
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 256
 Gln Pro Ile Gly Leu Ile Ile Leu Ala Ser Asn Gln
 1 5 10

<210> 257
 <211> 5

167

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 257
Tyr Pro Gly Leu Lys
1 5

<210> 258
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 258
Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Leu Tyr
1 5

<210> 259
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 259
Leu Asp Ile Lys Met Leu Cys Asn Tyr His Lys
1 5 10

<210> 260
<211> 41
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 260
Trp Leu Ala Arg Thr Ser Leu Glu Ile Leu Lys Leu Pro Phe Leu Leu
1 5 15
His Cys Leu Gln Asn Glu Cys Arg Asn Asp Pro Val Ser Phe Leu Asn
20 25 30
Val Leu Trp Val Glu Cys Val Phe Ala
35 40

<210> 261
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 261
Ile Lys Leu Leu Val Phe Val
1 5

169

170

<210> 262
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 262
Ile Thr Leu Leu Glu Lys Trp Lys Phe
1 5

<210> 263
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 263
Asp His Leu Cys Phe Val Ser Val Leu
1 5

<210> 264
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 264
Met Phe Ser Leu Leu Ser Gln Leu Val Ile Ser Ser Ser Cys Arg
1 5 10 15

<210> 265
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 265
Val Ser Leu Asn Cys Glu
1 5

<210> 266
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 266
Ile Thr Lys Asn Leu Leu Arg Ile Ser Phe
1 5 10

<210> 267
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 267
Ser Asn Leu Leu Ile Phe Glu Val Tyr Thr His Leu
1 5 10

<210> 268
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 268
Lys Leu Tyr Cys Thr Lys Asn Val Ile Asn Val Tyr Phe Ser Cys Lys
1 5 10 15
His Phe

<210> 269
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 269
Cys Gln Asn Phe Ile His Tyr Cys
1 5

<210> 270
<211> 49
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 270
Ile Leu Pro Lys Ala Thr Val Ser Thr Arg Thr Ser Gln Phe Gly Lys
1 5 10 15
Glu Ser Leu Asp Lys Thr Lys Ala Leu Pro Phe Leu Ile Pro Asn Ser
20 25 30
Thr Asp Thr Phe Ser His Leu Leu Lys His Phe Ala Ile Thr Tyr Cys
35 40 45
Leu

<210> 271
<211> 8
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 271

Glu Val Tyr Arg Val Cys Asn Asp
1 5

<210> 272

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 272

Leu Gln Lys Lys Gly
1 5

<210> 273

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 273

Tyr Leu Arg Ser Val Ser Ser Lys Thr Ile
1 5 10

<210> 274

<211> 46

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 274

Ser Phe Cys Asn Ile Trp Leu Ser Val Asn Tyr Arg Ala Lys Phe Pro
1 5 15
Leu Gln Asn Pro Phe Met Asn Ser Lys Leu Glu Ser Ile Pro Ser Gly
20 25 30
Tyr Ser Thr Cys Cys Val Phe Gln Glu Thr Val Arg Pro Gly
35 40 45

<210> 275

<211> 75

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 275

Phe Glu Trp Ile Asp Val Leu Phe Cys Leu Leu Val Glu Phe Ser Pro
1 5 15
Val Phe Gly Leu Ser Leu Ser Leu Pro Pro Pro Leu Pro Leu Ser

175

176

Ser Ser Ala Pro Glu Pro Lys Ala Ala Pro Pro Arg Cys Val Ile Phe 20 30
35 40 45
Ser Arg Gly Phe Phe Phe Phe Glu Met Glu Phe Cys Ser Val 55 60
50
Ala Gln Ala Gly Met Gln Cys Cys Asn Leu Gly 70 75
65

<210> 276

<211> 46

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 276

Leu Gln Leu Pro Pro Pro Val Phe Thr Arg Val Phe Cys Leu Ser Leu 10 15
1 5
Trp Ile Ser Trp Asp Tyr Arg His Val Pro Pro Cys Leu Ala Asn Phe 20 30
20
Cys Val Phe Ser Arg Asp Gly Val Ser Pro Cys Trp Pro Gly 35 40 45
35

<210> 277

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 277

Ser Gln Thr Pro Asp Leu Lys 5
1

<210> 278

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 278

Ser Ala Arg Leu Gly Leu Pro Lys Cys Trp Asp Tyr Arg His Glu Ser 10 15
1 5
Pro Cys Pro Ala Gln Thr Tyr Gln Ile 20 25
20

<210> 279

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

178

177

<400> 279

Gln Val Leu Tyr Thr Leu Trp Ile Phe Arg Asn
1 5 10

<210> 280

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 280

Phe Leu Pro Leu Ser Leu Ser Phe Val Tyr Phe Glu Met Glu Ile Ser
1 5 10 15

Ile Gly Arg Ser Trp Lys Glu Asn Cys Gln Asn Ser Gln Thr Met
20 25 30

<210> 281

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 281

His Ser Leu Arg Ile Pro Asp Pro Leu Tyr Leu Lys Gly Lys
1 5 10

<210> 282

<211> 55

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 282

Arg Lys Gln Tyr Cys Glu Leu Gly Ile Thr Pro Trp Phe Leu Thr Ser
1 5 10 15

Thr Phe Leu Ile Cys Glu Thr Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Leu Arg
20 25 30

Leu Tyr Ser Thr Leu Asn Val Cys Lys Gly Leu Asp Val Ile Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Phe Tyr Phe Cys Gln
50 55

<210> 283

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 283

Leu Pro Phe Arg Leu His Cys Cys Pro Leu Ser Ser Val Ala Ser Val

179

180

15

10

5

1

Ile Gly Phe Ser Leu Trp Gln Val His
20 25

<210> 284

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 284

Lys Ala Cys Ser Ile Val Ile Phe Lys

1

5

<210> 285

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 285

Gly Asp Gly Arg Tyr Leu Arg Gln Leu Arg Leu
1 5 10

<210> 286

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 286

Leu Leu Gly Lys Arg Asn Asn Val Ala Leu Asn Phe Lys Phe Leu Ser
1 5 15

Ala Arg Leu Glu Cys Val
20

<210> 287

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 287

Phe Met Gly Ala Phe Gly Phe Phe Leu Leu Tyr Phe Val Cys Arg Ile
1 5 10 15

Val Leu Lys Tyr Gln Ala Tyr Leu Leu
20 25

<210> 288

181

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 288
Phe Cys Ile Tyr Pro Leu Asn Lys Met
1 5

<210> 289
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 289
Ile Gln Lys Lys Lys Lys Lys
1 5

<210> 290
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 290
Leu Ile Cys Glu Val Ser His
1 5

<210> 291
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 291
Ser Leu Ser Pro Ser Val Cys Val Phe Leu
1 5 10

<210> 292
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 292
Ser Thr Cys Val His Thr His Thr Gln Ile Tyr
1 5 10

<210> 293

183

184

<211> 67
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 293
 Ile Ser Lys Thr Lys Ile Lys Asn Lys Glu Val Ile Phe Ser Lys Gln
 1 5 10 15
 Thr Trp Ile Pro Ser Gln Ser Ala Gly Ile Thr Gly Met Ser His Arg
 20 25 30
 Val Leu Pro Arg His Ile Lys Phe Asp Arg Tyr Cys Ile Pro Phe Gly
 35 40 45
 Ser Leu Gly Ile Asn Phe Cys Leu Cys His Ser Ala Leu Tyr Ile Leu
 50 55 60
 Lys Trp Arg
 65

<210> 294
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 294
 Gly Gly Leu Gly Arg Lys Ile Ala Arg Ile Pro Lys Pro Cys Asn Thr
 1 5 10 15
 His

<210> 295
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 295
 Glu Phe Gln Ile His Tyr Ile
 1 5

<210> 296
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 296
 Arg Ala Ser Glu Gly Asn Ser Ile Val Asn Trp Val
 1 5 10

<210> 297
 <211> 6

(94)

185

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 297
Ser Val Arg Pro Lys Gly
1 5

<210> 298
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 298
Asp Cys Gln Tyr Ser Lys Arg Leu Gln Arg Ser Arg Cys Tyr Gln Tyr
1 5 10 15
His

<210> 299
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 299
Phe Leu Phe Leu Pro Val Ala Pro Phe
1 5

<210> 300
<211> 53
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 300
Val Thr Leu Leu Ser Ser Phe Gln Cys Gly Ile Cys His Trp Phe Phe
1
Thr Met Ala Ser Ser Leu Lys Ser Leu Leu His Cys Tyr Leu Gln Val
20
Met Pro Ile Arg Arg Trp Lys Ile Ser Glu Thr Ile Lys Ala Leu Ala
35
Ser Arg Gln Glu Lys
50

<210> 301
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

188

187

<400> 301

Arg Cys Ile Lys Phe Gln Val Ser Phe Cys
1 5 10

<210> 302

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 302

Met Cys Leu Ala Thr Leu Ile Tyr Gly Gly Phe Trp Phe Phe Pro Ile
1 5 10 15

Val Leu Cys Met
20

<210> 303

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 303

Asn Cys Phe Glu Ile Ser Ser Ile Phe Thr Leu Asn Leu Asn Ser Phe
1 5 10 15

Leu Ile Leu Tyr Leu Ser Phe Glu
20

<210> 304

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 304

Asn Val Asn Pro Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys
1 5 10

<210> 305

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 305

Tyr Val Lys Ser Val Ile Ser Leu His Asn Leu Cys Leu Pro Leu Cys
1 5 10 15

Val Ser Phe Tyr Lys Ala His Val Tyr His Thr His Lys Tyr Thr
20 25 30

Glu Ser

189

190

<210> 306

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 306

Thr Glu Tyr Gln Lys Pro Lys Ser Arg Thr Lys Lys
1 5 10

<210> 307

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 307

Tyr Phe Pro Asn Lys His Gly Phe Pro Pro Lys Val Leu Gly Leu Gln
1 5 10 15

Ala

<210> 308

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 308

Val Thr Val Ser Cys Pro Asp Ile Ser Asn Leu Thr Gly Ile Val Tyr
1 5 10 15

Pro Leu Asp Leu

20

<210> 309

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 309

Glu Leu Ile Phe Ala Ser Val Thr Gln Leu Cys Ile Phe
1 5 10

<210> 310

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

191

192

<400> 310
 Asn Gly Asp Lys Tyr Arg Glu Val Leu Glu Gly Lys Leu Pro Glu Phe 15
 1
 Pro Asn His Val Thr Leu Ile Glu Asn Ser Arg Ser Ile Ile Ser Lys 30
 20
 Gly Gln Val Lys Glu Thr Val Leu 40
 35

<210> 311
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 311
 Thr Gly Tyr Asn Ser Leu Val Leu Asn 5
 1

<210> 312
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 312
 Tyr Ile Leu Asn Leu 5
 1

<210> 313
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 313
 Asp Pro Lys Val Asp Lys Gln 5
 1

<210> 314
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 314
 Phe Lys Ile Val Ser Thr Leu Asn Val Cys Lys Gly Leu Asp Val Ile 15
 1
 Ser Ile Thr Ser Phe Tyr Phe Cys Gln 25
 20

<210> 315	
<211> 25	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 315	
Leu Pro Phe Arg Leu His Cys Cys Pro Leu Ser Ser Val Ala Ser Val	15
Ile Gly Phe Ser Leu Trp Gln Val His	20
	25
<210> 316	
<211> 9	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 316	
Lys Ala Cys Ser Ile Val Ile Phe Lys	1
	5
<210> 317	
<211> 11	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 317	
Gly Asp Gly Arg Tyr Leu Arg Gln Leu Arg Leu	1
	5
	10
<210> 318	
<211> 22	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 318	
Leu Leu Gly Lys Arg Asn Asn Val Ala Leu Asn Phe Lys Phe Leu Ser	1
Ala Arg Leu Glu Cys Val	5
	10
	15
<210> 319	
<211> 25	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	

195

196

<400> 319

Phe Met Gly Ala Phe Phe Gly Phe Phe Leu Leu Tyr Phe Val Cys Arg Ile
1 5 10 15Val Leu Lys Tyr Gln Ala Tyr Leu Leu
20 25

<210> 320

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 320

Phe Cys Ile Tyr Pro Leu Asn Lys Met
1 5

<210> 321

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 321

Ile Gln Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys
1 5

<210> 322

<211> 78

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 322

Ser Gln Ser Leu Val Cys Ile Ile Ser Val Ser Leu Cys Val Cys Leu
1 5 10 15Ser Ile Lys His Met Cys Thr His Thr His Thr Asn Ile Leu Lys Ala
20 25 30Arg Val Ser Ser Lys Leu Asn Ile Lys Asn Gln Asn Gln Glu Gln Arg
35 40 45Ser Asp Ile Phe Gln Thr Asn Met Asp Ser Leu Pro Lys Cys Trp Asp
50 55 60Tyr Arg His Glu Ser Pro Cys Pro Ala Gln Thr Tyr Gln Ile
65 70 75

<210> 323

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 323

Gln Val Leu Tyr Thr Leu Trp Ile Phe Arg Asn
1 5 10

<210> 324

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 324

Phe Leu Pro Leu Ser Leu Ser Phe Val Tyr Phe Glu Met Glu Ile Ser
1 5 10 15

Ile Gly Arg Ser Trp Lys Glu Asn Cys Gln Asn Ser Gln Thr Met
20 25 30

<210> 325

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 325

His Ser Leu Arg Ile Pro Asp Pro Leu Tyr Leu Lys Gly Lys
1 5 10

<210> 326

<211> 36

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 326

Arg Lys Gln Tyr Cys Glu Leu Gly Ile Thr Pro Trp Phe Leu Thr Ser
1 5 10 15

Thr Phe Leu Ile Cys Glu Thr Gln Arg Leu Ile Asn Asn Leu Arg
20 25 30

Leu Ser Val Leu
35

<210> 327

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 327

Thr Ser Ala Lys Val
1 5

199

200

<210> 328

<211> 57

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 328

Met Leu Ser Val Ser Leu Val Phe Ile Ser Ala Ser Ser Leu Leu
1 5 15Gly Tyr Ile Val Val Leu Phe Pro Val Trp His Leu Ser Leu Val Phe
20 25 30His Tyr Gly Lys Phe Ile Lys Lys Leu Ala Pro Leu Leu Ser Ser
35 40 45Asn Ala His Lys Lys Glu Met Glu Asp Ile
50 55

<210> 329

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 329

Ala Arg Glu Ile Thr Leu His
1 5

<210> 330

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 330

Ile Ser Ser Phe Phe Leu Leu Asp Leu Asn Val Ser Ser His Ser Asn
1 5 15Leu Trp Gly Leu Leu Val Phe Ser Tyr Cys Thr Leu Tyr Val Glu Leu
20 25 30

Phe

<210> 331

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 331

Asn Ile Lys His Ile Tyr Phe Glu Phe Glu Leu Phe Leu Asn Phe Val
1 5 10 15

Phe Ile Leu

201

202

<210> 332
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 332
Ile Lys Cys Lys Ser Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys
1 5 10

<210> 333
<211> 63
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 333
Lys Lys Ser Cys Leu Leu Phe Val Leu Gly Trp Ser Cys Arg Gly His
1 5 10 15
Gly Pro Ser His Lys Trp Pro Arg Ala Cys Cys Gly Arg Glu Ala
20 25 30
Ser Pro Val Gly Pro Gly His Leu Thr Ser Ala Cys His Ser Gly Ser
35 40 45
Trp Ala Leu Leu Pro Pro Glu Cys Ser Cys Asn Ala Pro Phe Ala
50 55 60

<210> 334
<211> 49
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 334
Ser Ser Arg Pro Cys Arg Gln Gly Pro Glu His Leu Phe Leu Pro Ser
1 5 10 15
Leu Ala Ser Glu Val Leu Arg Gly Asn Ser Pro Thr Leu Pro Pro Gln
20 25 30
Ser Ala Val Thr Gly Glu Ser Leu Gly Pro Gln Gln Gly Arg Pro Gly
35 40 45
Gly

<210> 335
<211> 32
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 335
Asp Leu Gly Gly Ser Trp Pro Arg Ser Gly Arg Pro Val Trp Ser Gly
1 5 10 15

203

204

Leu His Leu Asn Arg Pro Arg Thr Gly Asp Leu Pro Arg Ala Gly Cys
20 25 30

<210> 336

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 336

Cys Pro His Arg Ala Pro Arg Arg Cys Leu Leu Pro Gly Ala Thr Leu
1 5 10 15

Arg

<210> 337

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 337

Thr Ala Ala Gly Gln Pro Val Pro Gly Glu His Arg Gln Lys His Cys
1 5 10 15

Arg Arg His His Arg Gly Gly Leu His Arg His
20 25

<210> 338

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 338

Pro Gly His Ala Gly Gly Cys Pro Gly Ala Arg His Thr Gly His Pro
1 5 10 15

<210> 339

<211> 81

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 339

Gly Ala Ala Val Gln Cys Arg Cys Pro Leu Val Arg Gly Arg Val Ser
1 5 10 15

Ala Ala Ala Ala Gly Asp Ala Arg Glu Gln Ala Glu Gly Ser Gly
20 25 30

Gln Gly Pro Gly Pro His Ser Leu Pro Ala His Asp His Arg Gly Val
35 40 45

Arg Cys Arg Ser Arg Thr Val Gly His Pro Gly Gly Pro Arg Gly Gly

205

206

50
Gln Pro Leu Pro Ala Leu His Arg Gln Pro Gln Ala Thr Ser Gly Val
65 70 75 80
His

<210> 340
<211> 29
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 340
Pro Ala Pro Leu Leu Pro Ala Trp Glu Gly Val Gln His Gln Pro Leu
1 5 10 15
Pro Ala Gly Gly Glu Ser Leu Gly Leu Gln Arg Asp Gln
20 25

<210> 341
<211> 37
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 341
Pro His Gln Val Leu Ser Gln Gln Ala His Leu Arg Gly Gly Ile Trp
1 5 10 15
Ala Val Trp Ile His Pro Arg Ala His Arg Leu Pro Ser Glu His Pro
20 25 30
Asp Tyr Ser His Arg
35

<210> 342
<211> 181
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 342
Gln His Arg Leu Gly Pro Glu Arg His Gly Leu Gln Leu Arg Arg Leu
1 5 10 15
Ser Gln His Leu Pro Arg His Val Gln Gly Ala Gly Gly Ala Ala
20 25 30
Gln Arg Gln Leu His Gly Leu Cys His Ala Gln Gly Pro Arg Leu Pro
35 40 45
Leu Arg His Gln Arg Pro Ala Gln Gly Asp Thr Arg Val Ala His His
50 55 60
Gly Arg Gln Asp Leu Leu His Leu Leu Arg Gly Arg Glu Gln Gln
65 70 75 80
Trp His Ile Arg Gly Gly Arg Pro Asp Pro Arg Gly His Leu Leu His
85 90 95

207

208

Leu Gly Cys Pro Thr Pro Thr Pro Thr Pro Ser Leu Arg Gly Asp Ser Arg
 100 105 110
 Ala Pro Gly His Leu Leu Leu Gly Pro Pro His His Ala Val Pro
 115 120 125
 Gly Pro Val Ser Pro Arg Pro Ser Val His Ser Met Pro Pro Phe Ser
 130 135 140
 Ala Ser Gly Arg Gly Cys Pro Val Phe Thr Thr Ser Val Ala Ala Gly
 145 150 155 160
 Ser Gly Gln Pro Gly Arg Trp Pro Gly Gln Trp Pro Gly Pro Val Glu
 165 170 175
 Thr Ile Pro Gln Asp
 180

<210> 343

<211> 102

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 343

Gly Gln Gly Cys Ala Gly Leu Gly Gln Gly Pro Arg Thr Arg Ser Ser
 1 5 10 15
 Gly Arg Leu Pro Thr Ser Ser Ala Gly Gly Ala Pro Arg Ala Ser Leu
 20 25 30
 Ala Ser Leu His Cys Thr Leu Gln Cys Ile Cys Asp Ser His Phe Ser
 35 40 45
 Ala Arg Ser Gln Pro Gly Trp Arg Cys Ser Gln Ser Arg Gly Ser Gln
 50 55 60
 Thr Leu Arg Ser Phe Cys Ser Cys Pro Phe Ile Arg Thr Arg Ala Pro
 65 70 75 80
 Pro Val Thr Cys Pro Arg Pro Pro Lys Pro Ser Leu Arg Gly Val Pro
 85 90 95
 Thr Ala Trp Met Pro Ala
 100

<210> 344

<211> 165

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 344

Val Leu Arg Thr Gln Asp Ser Val Trp Gly Arg Pro Leu Pro Asp Arg
 1 5 10 15
 Pro Ser Pro Gly Pro Gly Gly Glu Arg Phe Ala Val Ser Val Leu Ile
 20 25 30
 His Leu Met Gly Pro Asp Lys Gly Pro Arg Cys Pro Ala Ser Leu Asp
 35 40 45
 Gly Pro Arg Gly Pro Cys Ser Pro Arg Trp Asp Ser Asp Pro Val Pro
 50 55 60

(106)

209

210

Gln Ser Ser Pro Ala Ala Glu Trp Gly Pro Ser Arg Pro Arg Pro Gly
 65 70 80
 Pro Gly Ala Leu Leu Ala Cys Thr Tyr Cys Cys Pro Ser Pro Gly
 85 90 95
 Ala Val Gly Ala Thr Pro Arg Cys Trp Gly His Lys Pro Leu Pro Thr
 100 105 110
 Pro Gly His Gly Pro His Pro Pro Arg Val Phe Leu Pro Cys Asp Ser
 115 120 125
 Trp Asn Leu Arg Pro Pro Gln Ser His Gly Arg Val Leu Leu Arg
 130 135 140
 Pro Cys Pro Gln Met Ile Phe Leu Asn Lys Glu Thr Asn Ala Pro Ala
 145 150 155 160
 Lys Lys Lys Lys Lys
 165

<210> 345
 <211> 85
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 345
 Arg Ser His Val Cys Leu Ser Trp Asp Gly Ala Ala Gly Asp Thr
 1 10 15
 Ala Pro Pro Thr Thr Ser Gly Gln Gly His Val Val Gly Lys Leu
 20 25 30
 His Arg Ser Ala Pro Ala Thr Ser Pro Leu Pro Ala Thr Arg Gly Pro
 35 40 45
 Gly Pro Cys Cys Pro Pro Ser Ala Ala Thr Pro Leu Leu Pro Lys
 50 55 60
 Ala Ala Gly Pro Ala Asp Arg Asp Leu Ser Ile Phe Phe Leu Pro
 65 70 75 80
 Trp Pro Leu Arg Ser
 85

<210> 346
 <211> 46
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 346
 Glu Gly Thr Pro Gln Leu Ser Arg Pro Ser Gln Arg Ser Gln Gly Ser
 1 5 10 15
 Leu Trp Ala His Asn Arg Ala Gly Leu Val Ala Glu Thr Leu Val Ala
 20 25 30
 Pro Gly His Ala Gln Glu Gly Pro Cys Gly Gln Cys Ile
 35 40 45

<210> 347

<211> 323

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 347

Thr Gly Pro Ala Leu Gly Ile Cys Arg Gly Leu Gly Ala Asp Val Pro
 1 5 10 15
 Thr Ala Pro Pro Val Asp Val Ser Cys Gln Ala Arg Leu Phe Asp Glu
 20 30
 Pro Gln Leu Ala Ser Leu Cys Leu Glu Asn Ile Asp Lys Asn Thr Ala
 35 40 45
 Asp Ala Ile Thr Ala Glu Gly Phe Thr Asp Ile Asp Leu Asp Thr Leu
 50 55 60
 Val Ala Val Leu Glu Arg Asp Thr Leu Gly Ile Arg Glu Val Arg Leu
 65 70 75 80
 Phe Asn Ala Val Val Arg Trp Ser Glu Ala Glu Cys Gln Arg Gln Gln
 85 90 95
 Leu Gln Val Thr Pro Glu Asn Arg Arg Lys Val Leu Gly Lys Ala Leu
 100 105 110
 Gly Leu Ile Arg Phe Pro Leu Met Thr Ile Glu Glu Phe Ala Ala Gly
 115 120 125
 Pro Ala Gln Ser Gly Ile Leu Val Asp Arg Glu Val Val Ser Leu Phe
 130 135 140
 Leu His Phe Thr Val Asn Pro Lys Pro Arg Val Glu Phe Ile Asp Arg
 145 150 155 160
 Pro Arg Cys Cys Leu Arg Gly Lys Glu Cys Ser Ile Asn Arg Phe Gln
 165 170 175
 Gln Val Glu Ser Arg Trp Gly Tyr Ser Gly Thr Ser Asp Arg Ile Arg
 180 185 190
 Phe Ser Val Asn Lys Arg Ile Phe Val Val Gly Phe Gly Leu Tyr Gly
 195 200 205
 Ser Ile His Gly Pro Thr Asp Tyr Gln Val Asn Ile Gln Ile Ile His
 210 215 220
 Thr Asp Ser Asn Thr Val Leu Gly Gln Asn Asp Thr Gly Phe Ser Cys
 225 230 235 240
 Asp Gly Ser Ala Ser Thr Phe Arg Val Met Phe Lys Glu Pro Val Glu
 245 250 255
 Val Leu Pro Asn Val Asn Tyr Thr Ala Cys Ala Thr Leu Lys Gly Pro
 260 265 270
 Asp Ser His Tyr Gly Thr Lys Gly Leu Arg Lys Val Thr His Glu Ser
 275 280 285
 Pro Thr Thr Gly Ala Lys Thr Cys Phe Thr Phe Cys Tyr Ala Ala Gly
 290 295 300
 Asn Asn Asn Gly Thr Ser Val Glu Asp Gly Gln Ile Pro Glu Val Ile
 305 310 315 320
 Phe Tyr Thr

<210> 348

213

214

<211> 221

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 348

Ala Ala Arg His Arg His Arg Pro Pro Ser Val Gly Ile Ala Glu Pro
 1 5 10 15
 Gln Ala Ile Ile Cys Cys Trp Gly Pro Pro Thr Thr Arg Cys Gln Ala
 20 25 30
 Gln Cys Pro Pro Gly Arg Leu Ser Thr Pro Cys His Leu Ser Gln His
 35 40 45
 Gln Asp Gly Val Ala Leu Cys Ser Pro Arg Val Trp Leu Leu Asp Gln
 50 55 60
 Gly Ser Arg Gly Gly Gln Ala Ser Gly Gln Ala Leu Trp Arg Gln
 65 70 75 80
 Ser Leu Arg Thr Arg Asp Arg Ala Val Pro Ala Trp Ala Arg Ala His
 85 90 95
 Gly Pro Ala Ala Gln Gly Ala Cys Pro Arg Arg Leu Pro Ala Val Arg
 100 105 110
 Arg Gly Arg Pro Ser Arg Leu Phe Thr Ala His Cys Asn Ala Phe Ala
 115 120 125
 Ile Pro Ile Ser Leu Leu Gly Ala Ser Leu Gly Gly Ala Ala Pro Arg
 130 135 140
 Ala Val Gly Pro Arg Pro Cys Val Pro Phe Val Pro Val Arg Leu Ser
 145 150 155 160
 Gly His Gly Pro His Leu Ser Arg Ala Arg Gly His Pro Ser Pro Ala
 165 170 175
 Cys Gly Ala Phe Pro Leu Pro Gly Cys Arg Leu Glu Phe Cys Ala Arg
 180 185 190
 Arg Ile Gln Cys Gly Asp Gly Pro Cys Arg Ile Gly Leu Ala Leu Ala
 195 200 205
 Gln Val Val Ser Gly Leu Gln Cys Pro Phe Ser Ser Thr
 210 215 220

<210> 349

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 349

Trp Ala Gln Ile Lys Ala Pro Ala Val Gln Pro Pro Trp Thr Ala Leu
 1 5 10 15
 Ala Val Pro Ala Ala Gln Asp Gly Thr Gln Thr Leu Cys Pro Arg Ala
 20 25 30
 Pro Leu Pro Pro Gln Asn Gly Ala Pro Ala Gly Pro Asp Arg Val Gln Glu
 35 40 45
 His Cys Ser Pro Val His Thr Val Ala Leu Ala His Leu Val Pro Trp
 50 55 60
 Glu Pro Pro Pro Gly Ala Gly Thr Ser Pro Ser Pro Leu Arg Ala

215

216

65
Thr Ala Pro Thr His Pro Ala Cys Phe Cys Pro Val Thr Pro Gly Thr 80
85
Cys Val Leu Pro Lys Ala Met Gly Gly Val Ser Ser Ser Asp His Ala 95
100
Pro Arg 105 110

<210> 350
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 350
Ile Lys Lys Gln Met His Leu Gln Lys Lys Lys Lys Lys 10
1 5

<210> 351
<211> 72
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 351
Glu Val Met Ser Ala Val Cys Leu Gly Met Glu Leu Pro Gly Thr Arg 15
1 5
Pro Leu Pro Pro Gln Val Ala Lys Gly Met Leu Trp Ser Gly Ser Phe 30
20
Thr Gly Arg Pro Arg Pro His Leu Cys Leu Pro Leu Gly Val Leu 45
35
Gly Pro Ala Ala Pro Arg Val Gln Leu Gln Arg Pro Phe Cys Leu Lys 60
50
Gln Gln Ala Leu Pro Thr Gly Thr 70
65

<210> 352
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 352
Ala Ser Phe Ser Ser Phe Leu Gly Leu 5
1

<210> 353
<211> 148
<212> PRT
<213> Homo sapiens

217

218

<400> 353
 Gly Pro Glu Arg Glu Leu Pro Asn Ser Pro Ala Pro Val Ser Gly His
 1 5 10 15
 Arg Gly Val Ser Gly Pro Thr Thr Gly Pro Ala Trp Trp Leu Arg Pro
 20 25 30
 Trp Trp Leu Leu Ala Thr Leu Arg Lys Ala Arg Val Val Arg Ala Ala
 35 40 45
 Phe Glu Pro Ala Pro His Trp Gly Ser Ala Glu Gly Trp Val Leu Met
 50 60
 Ser Pro Pro Arg Pro Pro Ser Met Ser Leu Ala Arg Arg Asp Ser Ser
 65 70 75 80
 Met Asn Arg Ser Trp Pro Ala Cys Ala Trp Arg Thr Ser Thr Lys Thr
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Ser Pro Arg Arg Ala Ser Pro Thr Leu Thr Trp Thr
 100 105 110
 Arg Trp Trp Leu Ser Trp Ser Ala Thr His Trp Ala Ser Val Arg Cys
 115 120 125
 Gly Cys Ser Met Pro Leu Ser Ala Gly Pro Arg Pro Ser Val Ser Gly
 130 135 140
 Ser Ser Cys Arg
 145

<210> 354

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 354

Arg Gln Arg Thr Gly Gly Arg Phe Trp Ala Arg Pro Trp Ala Ser Phe
 1 5 10 15

Ala Ser Arg Ser
 20

<210> 355

<211> 97

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 355

Pro Ser Arg Ser Ser Leu Gln Val Pro His Ser Arg Ala Ser Trp Trp
 1 5 10 15
 Thr Ala Arg Trp Ser Ala Ser Ser Cys Thr Ser Pro Ser Thr Pro Ser
 20 25 30
 His Glu Trp Ser Ser Leu Thr Gly Pro Ala Ala Cys Val Gly Arg
 35 40 45
 Ser Ala Ala Ser Thr Ala Ser Ser Arg Trp Arg Val Ala Gly Ala Thr
 50 55 60

219

220

Ala Gly Pro Val Thr Ala Ser Gly Ser Gln Ser Thr Ser Ala Ser Ser
 65 70 75 80
 Trp Trp Asp Leu Gly Cys Met Asp Pro Ser Thr Gly Pro Pro Thr Thr
 85 90 95

Lys

<210> 356

<211> 65

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 356

Thr Ser Arg Leu Phe Thr Pro Ile Ala Thr Pro Ser Trp Ala Arg Thr
 1 5 10 15

Thr Arg Ala Ser Ala Ala Thr Ala Gln Pro Ala Pro Ser Ala Ser Cys
 20 25 30

Ser Arg Ser Arg Trp Arg Cys Cys Pro Thr Ser Thr Thr Arg Pro Val
 35 40 45

Pro Arg Ser Arg Ala Gln Thr Pro Thr Thr Ala Pro Lys Ala Cys Ala
 50 55 60

Arg

65

<210> 357

<211> 52

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 357

His Thr Ser Arg Pro Pro Arg Ala Pro Arg Pro Ala Ser Pro Phe Ala
 1 5 10 15

Thr Arg Pro Gly Thr Thr Met Ala His Pro Trp Arg Thr Ala Arg Ser
 20 25 30

Pro Arg Ser Ser Thr Pro Arg Leu Pro Asp Thr Asp Thr Ala Leu
 35 40 45

Pro Pro Trp Gly

50

<210> 358

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 358

Pro Ser Pro Arg Pro Ser Ser Ala Ala Gly Ala Pro Pro Pro Arg Gly
 1 5 10 15

Ala Arg Pro Ser Val Pro Gln Ala Val Cys Pro Leu His Ala Thr Phe

221

222

Leu Ser Ile Arg Thr Gly Leu Pro Cys Val His His Glu Cys Gly Cys
 20 30
 35 40 45
 Trp Ile Arg Ala Ala Gly Glu Val Ala Arg Pro Val Ala Arg Pro Cys
 50 55 60
 Gly Asp Asn Pro Ser Gly Leu Gly Thr Gly Leu Cys Arg Pro Gly Pro
 65 70 75 80
 Gly Pro Thr Asp Pro Gln Leu Arg Ala Pro Ala His Val Val Cys Arg
 85 90 95
 Arg Cys Ala Ala Gly Val Pro Arg Val Ser Ser Leu His Ile Ala Met
 100 105 110
 His Leu Arg Phe Pro Phe Leu Cys
 115 120

<210> 359

<211> 68

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 359

Glu Pro Ala Trp Val Ala Leu Leu Pro Glu Pro Trp Val Pro Asp Leu
 1 5 10 15
 Ala Phe Leu Leu Phe Leu Ser Val Tyr Gln Asp Thr Gly Pro Thr Cys
 20 25 30
 His Val Pro Glu Ala Thr Gln Ala Gln Pro Ala Gly Arg Ser His Cys
 35 40 45
 Leu Asp Ala Gly Leu Ser Ser Ala His Ala Gly Phe Ser Val Gly Thr
 50 55 60
 Ala Pro Ala Gly
 65

<210> 360

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 360

Pro Trp Pro Arg Trp
 1 5

<210> 361

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 361

Ala Val Cys Ser Val Arg Ser His Pro Pro Asp Gly Pro Arg

1	5	10	
<210> 362			
<211> 53			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 362			
Arg Pro Pro Leu Ser Ser Leu Pro Gly Arg Pro Ser Arg Ser Leu Gln	5	10	15
Pro Lys Met Gly Leu Arg Pro Cys Ala Pro Glu Leu Pro Cys Arg Arg	20	25	30
Met Gly Pro Gln Pro Ala Pro Thr Gly Ser Arg Ser Thr Ala Arg Leu	35	40	45
Tyr Ile Leu Leu Pro	50		
<210> 363			
<211> 33			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 363			
Pro Thr Trp Cys Arg Gly Ser His Pro Gln Val Leu Gly Ala Gln Ala	5	10	15
Pro Pro His Ser Gly Pro Arg Pro Pro Pro Thr Pro Arg Val Ser Ala	20	25	30
Leu			
<210> 364			
<211> 26			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 364			
Leu Leu Glu Pro Ala Ser Ser Pro Lys Pro Trp Glu Gly Cys Pro Pro	5	10	15
Gln Thr Met Pro Pro Asp Phe Phe Lys	20	25	
<210> 365			
<211> 11			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 365			

225

(114)

226

Arg Asn Lys Cys Thr Cys Lys Lys Lys Lys Lys Lys
1 5 10

<210> 366

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 366

Ile Leu Phe Asn Thr Ser Phe
1 5

<210> 367

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 367

Lys Asn Val Trp Lys Thr Asn Asp
1 5

<210> 368

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 368

Ala Ser Arg Pro Met Val Ser Asn Gly Pro Arg Gln Phe Pro Gly Gln
1 5 15

Phe Tyr Cys Leu Gly Ser Trp Met Gly Phe Thr Ser Phe Phe Pro Arg
20 25 30

Thr Ser Gln Thr Glu Cys Glu
35

<210> 369

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 369

Leu Asp Val Thr Glu Asn Asp Lys Lys Asp Cys Arg Gln Val Cys Lys
1 5 10 15

<210> 370

<211> 19

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 370
Val Ile Leu Ile Ala Tyr Lys Tyr Glu Ile Gln Ser Val Cys Lys Gly
1 5 15
Val Phe Glu

<210> 371
<211> 30
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 371
Gly Trp Cys Glu Cys Pro Cys Asp Trp Lys His Arg Val Thr Gly Lys
1 5 15
Lys Ile Ser Gly Ala Arg Glu Trp Gly Lys Val Arg Ser Val
20 25 30

<210> 372
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 372
Met Phe Leu Ser Leu Cys
1 5

<210> 373
<211> 47
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 373
Arg Val Arg Asp Gly Ser Gln Glu Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Ala
1 5 15
Pro Pro Ala Ser Pro Asn Ala Leu Pro Thr Pro Leu His Thr Val Glu
20 25 30
Ala Val Asp Arg Ser Arg Arg Arg Asn Lys Gly His Pro His Ser
35 40 45

<210> 374
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens

229

230

<400> 374

Ala Ala Pro Trp Ser Ser Leu Ser Leu Thr Phe Leu Val Pro Gly Arg
1 5 15Ser Asp Ser Gly Ala Ala Gln Glu
20

<210> 375

<211> 46

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 375

Gly Cys Pro Leu Phe Leu Leu Arg Leu Leu Ser Thr Ala Ser Thr Val
1 5 15Trp Ser Gly Val Gly Arg Ala Phe Gly Glu Ala Gly Gly Ala Val Asp
20 25 30Pro Pro Asp Val Pro Ser Trp Glu Pro Ser Arg Thr Arg Tyr
35 40 45

<210> 376

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 376

His Arg Leu Lys Asn Ile His Pro
1 5

<210> 377

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 377

Thr Leu Leu Thr Leu Pro His Ser Leu Ala Pro Glu Ile Phe Phe Pro
1 5 15Val Thr Arg Cys Phe Gln Ser His Gly His Ser His His Pro His Ser
20 25 30Asn Thr Pro Leu His Thr Leu
35

<210> 378

<211> 52

<212> PRT

<213> Homo sapiens

231

232

<400> 378
 Ile Ser Tyr Leu Tyr Ala Ile Lys Ile Thr Gln Ser Ile Tyr Leu His
 1 5 15
 Thr Cys Arg Gln Ser Phe Leu Ser Phe Ser Val Thr Ser Ser His Ser
 20 25 30
 His Ser Val Trp Asp Val Leu Gln Lys Lys Glu Val Lys Pro Ile Gln
 35 40 45
 Glu Pro Arg Gln
 50

<210> 379
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 379
 Asn Cys Pro Gly Asn Cys Leu Gly Pro Leu Leu Thr Ile Gly Leu Glu
 1 5 15
 Ala Gln His Tyr Pro His Ile Tyr
 20

<210> 380
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 380
 Met Ser Gly Thr Arg Thr
 1 5

<210> 381
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 381
 Pro Arg Gln Thr Gly His Asp Phe Gln Gly Ala His Asn Gly Val Ser
 1 5 10 15
 Ser Gly Phe Leu Met Asp Leu Ile Lys Gly Pro
 20 25

<210> 382
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

233

234

<400> 382
Leu Ser Leu Leu Pro Phe Leu His Thr Ala Cys Tyr Ile Lys Phe Leu
1 5 15
Ser Arg Leu Met 20

<210> 383
<211> 52
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 383
Val Thr Gly Ser Asp Pro Ile Cys Gln Ser Leu Pro Gly Pro His Leu
1 5 15
Asn Ser Val Leu Phe Asn Ala Phe Leu Ser Leu Pro Leu Pro Ser Gln
20 30
Glu Ala Phe Ile Gly Lys Gly Leu Ser Gly Ser Pro His Pro Leu Pro
35 40 45
Ile Pro Ser Phe 50

<210> 384
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 384
Ala Arg Gly Gly Ala
1 5

<210> 385
<211> 34
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 384
Ser Asp Cys Trp Ser Gln Pro Leu Ala Cys Pro Arg Ile Leu Cys Leu
1 5 15
Ser Leu Arg Thr Trp His Phe Ser Arg Thr Ser Trp Lys Ala Cys Ser
20 25 30
Gly Val

<210> 386
<211> 31
<212> PRT

235

236

<213> Homo sapiens

<400> 386

Lys Thr Lys Ser Thr Val Glu Trp Ala Arg Met Ala Arg Cys Cys Pro
 1 5 15
 Pro Arg Ser Ser Arg Asp Ser Trp Leu Ala Met Trp Trp Pro Asn
 20 25 30

<210> 387

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 387

Gly His Gln Gln Tyr Trp Ala Leu Leu Trp Ala Pro Ala Leu Ala Ser
 1 5 10 15
 Met Arg Leu Arg His Met Leu Cys Pro Thr Trp Arg Arg His
 20 25 30

<210> 388

<211> 75

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 388

Gly Thr Ile Cys Ser Cys Tyr Ala Arg Gly Pro Thr Ser Ser Arg Cys
 1 5 10 15
 His Gly Arg Gly Arg Met Ser Ser Ala Phe Arg Trp Arg His Phe
 20 25 30
 Ile Trp Ile Pro Gln Leu Ser Ser Ile Cys Tyr Leu Gln Leu Ser Cys
 35 40 45
 His Leu His Pro Cys Leu Pro Ser Cys Arg Leu Trp Thr Val Val Pro
 50 55 60
 Gln Pro Ala Pro Trp Ile Pro Ser Ser Pro Ser
 65 70 75

<210> 389

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 389

Leu His Gly Thr Arg Pro Lys Thr Val Ala Ser Arg Thr Thr Ser Pro
 1 5 10 15
 Leu Leu Phe Lys Pro
 20

<210> 390
<211> 37
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 390
Met Pro Leu Ile Leu Ser Ile Leu Ser Gly Asn Val Pro Arg Leu Leu
1 5 15
Leu Pro Gly Ser Trp Leu His Asn Leu Ile Phe Pro Lys Arg Val Ala
20 25 30
Ile Pro Ala Ala Pro
35

<210> 391
<211> 64
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 391
Pro Pro Arg Val Leu Cys Gly Tyr Glu Cys Arg Gly Trp Gly Tyr Ala
1 5 10 15
Arg Pro Gly Pro Ser Gln Ala Gly Pro Leu Asp Pro Asp Ala Thr Pro
20 25 30
Ile His Cys His Val Arg Cys Pro Cys Pro Ile Ala Gly Thr Val Pro
35 40 45
Cys Gly Arg Pro Ser Ala Leu Pro Ala Leu Leu Ser Arg Ala Ala Asp
50 55 60

<210> 392
<211> 40
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 392
Ala Asp Gln Ala Thr Val Met Arg Leu Leu Pro Ser Gly Arg Leu Ala
1 5 10 15
Ser Met Ala Pro Gly Ala Pro Thr Leu Ala Pro Gly Cys Ser Leu Arg
20 25 30
Thr Ile Ser Pro Ala Leu Trp Arg
35 40

<210> 393
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

239

240

<400> 393

Gln Gln Pro Gly Asp Leu Ser Ser Ala Leu His Gly Pro Gln His Leu
 1 5 15

Pro Gly Ala Glu
 20

<210> 394

<211> 238

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 394

Ser Gln Asp Trp Lys His Ser Cys Ala Leu Leu Pro Leu Pro Pro Ala
 1 5 15

Pro Pro Leu Cys Ala Ser Gly Val Ser Ala Ala Ala Asp Gly Cys
 20 25 30

Gly Ser Leu Cys Ser Arg Gly Pro Ser Ser Arg Glu His Pro
 35 40 45

Ser Gln Ser Pro Ser Ser Cys Cys Gln Pro His Ala Pro Ala Tyr
 50 55 60

His Ser Ala Arg Pro Ala Ala Pro His Ser Val Leu Pro His Leu Arg
 65 70 75 80

Leu Val Val Ser Val His Arg Ala Ala His Glu Ala Thr Ala Ala
 85 90 95

Pro Gly Thr Ser Glu Pro Leu Pro Leu His Phe Trp Cys Ala Ser Glu
 100 105 110

Ser Arg Ser Ala Cys Trp Arg Arg Leu Trp Pro Arg Pro Pro Gly Arg
 115 120 125

Phe Leu Arg Met Gly Ser Thr Arg Gly Ala Glu Pro Gly Thr Lys Trp
 130 135 140

Thr Ala His Val Cys Cys His Glu Ala Trp Gln His His Thr Pro
 145 150 155 160

Leu Cys Gly Val Leu Leu Ala Gly Gly Gln Arg Arg Ala Leu Ser Ser
 165 170 175

Pro Ala Thr Ala Ala Ala His Ser Arg Leu Leu Pro Gly His Ile Ala
 180 185 190

His Trp Pro Gly His Ala Pro Val Leu Trp Gln Pro Leu Val Pro Asp
 195 200 205

Asn Phe His Pro Asp Ser Gly Pro Cys Arg Leu Gly Ala Thr Thr Arg
 210 215 220

Ser Pro Ser Gln Ala Phe Leu Pro Leu Pro Ser Ala Ala Leu
 225 230 235

<210> 395

<211> 35

<212> PRT

<213> Homo sapiens

241

242

<400> 395

Gln Val Pro Cys Glu Lys Ser Trp Arg Ser Glu Gly Ser Gln Val Ile
1 5 15Leu Trp Arg Leu Val Asp Glu Gly Val Pro Leu Gly Asp Val Lys Cys
20 25 30Gly Phe Gly
35

<210> 396

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 396

Gly Asn Ala Tyr His Pro Pro Pro Thr Lys Phe Phe Gln Thr Lys
1 5 10 15

Glu Leu Arg

<210> 397

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 397

His Gln Tyr Leu Gly Leu Arg Asn Asn Pro Ile Leu Val Gly Gln Leu
1 5 15Pro Ala Leu Ser Cys Met Asn Arg Val Asp Glu Ser Gly Val Trp Ala
20 25 30Thr Ser Gly Phe Pro Cys Leu Leu
35 40

<210> 398

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 398

Ser Pro Ser Arg Ala Thr Gly Ala Gly
1 5

<210> 399

<211> 46

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 399

243

244

Ser Ser Pro Ala Met Val His Asp Ser Ser Ile Arg Asp Pro His Pro
 1 5 15
 Ser Thr Phe Met Gln Glu Gly Pro Val Ala Thr Asp Tyr Thr Thr Ile
 20 25 30
 Thr Gln Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ser Asn Ala
 35 40 45

<210> 400

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 400

Arg His Ala Pro Cys Pro Leu His Ser Ala Ala Pro His Thr
 1 5 10

<210> 401

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 401

Pro Leu Phe Trp Lys Pro Gln Arg Gly Leu Gly Leu Thr His Leu Arg
 1 5 15

Glu Cys Ser Pro Trp Ala Leu Ala
 20

<210> 402

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 402

Ala Asp Thr Pro Asp Leu Ser Val His Pro Glu Gly Cys Leu Glu Ala
 1 5 15

Arg Tyr Pro Leu
 20

<210> 403

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 403

Glu Val Pro Cys Phe Pro Leu Trp Gly Leu Pro Leu Pro Ser Leu
 1 5 10 15

245

246

Pro Ala Pro Asn Ser Leu Gly Lys Leu Cys Thr Glu
20 25

<210> 404
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 404
Pro Glu Thr Arg Tyr Arg Lys Pro Val Ala Gln Ser Val Ser Leu
1 5 10 15

<210> 405
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 405
Asp Leu Asn Lys Val Phe
1 5

<210> 406
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 406
Ala Val Gly Trp Phe Leu Gln Pro Gln Pro Lys Lys Lys Lys Lys
1 5 10 15

<210> 407
<211> 22
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 407
Phe Tyr Ser Thr His Ser Glu Arg Thr Cys Gly Lys Leu Met Thr
1 5 10 15
Glu Leu Leu Asp Gln Trp
20

<210> 408
<211> 36
<212> PRT
<213> Homo sapiens

247

248

<400> 408
Val Met Asp Arg Gly Ser Phe Leu Asp Asn Phe Ile Val Leu Val Pro
1 5 15
Gly Trp Ala Leu Pro Ser Ser Gln Gly His Pro Lys Leu Asn Val
20 25 30
Ser Asp Trp Met
35

<210> 409
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 409
Leu Arg Met Thr Lys Lys Thr Val Gly Lys Cys Val Ser Lys Trp Thr
1 5 10 15
Glu

<210> 410
<211> 43
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 410
Ser His Ile Ser Met Lys Phe Arg Val Tyr Ala Lys Glu Cys Leu Asn
1 5 15
Glu Gly Gly Val Ser Val Arg Val Ile Gly Asn Ile Val Ser Leu Gly
20 25 30
Arg Lys Phe Arg Glu Leu Gly Asn Gly Val Lys
35 40

<210> 411
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 411
Gly Val Phe Lys Gly Glu Cys Phe
1 5

<210> 412
<211> 61
<212> PRT
<213> Homo sapiens

249

250

<400> 412

Val Cys Ala Ser Asn Gly Phe Val Met Val Pro Arg Arg Gly His Leu
 1 5 10 15
 Gly Asp Pro Arg Leu Leu Pro Pro Arg Arg Met Leu Ser Pro His His
 20 25 30
 Ser Thr Leu Leu Arg Gln Leu Thr Gly Ala Ala Glu Glu Thr Arg Asp
 35 40 45
 Ile Leu Thr Pro Glu Pro Leu Arg Gly Leu His Ser Pro
 50 55 60

<210> 413

<211> 77

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 413

Phe Arg Gly Glu Ala Thr Leu Glu Arg Leu Arg Ser Glu Asp Val Pro
 1 5 10 15
 Cys Phe Phe Cys Gly Ser Cys Gln Leu Pro Gln Gln Cys Gly Val Val
 20 25 30
 Trp Gly Glu His Ser Ala Arg Arg Glu Glu Pro Trp Ile Pro Gln Met
 35 40 45
 Ser Pro Pro Gly Asn His His Glu Pro Val Thr Ser Thr Asp Ser Lys
 50 55 60
 Thr Phe Thr Leu Lys His Ser Ser Leu Tyr Pro Ile Pro
 65 70 75

<210> 414

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 414

Leu Pro Lys Phe Ser Ser Gln
 1 5

<210> 415

<211> 66

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 415

His Asp Val Ser Asn His Thr Asp Thr His Thr Thr Leu Ile Gln Thr
 1 5 10 15
 Leu Leu Cys Ile His Ser Glu Phe His Thr Tyr Met Arg Ser Lys Ser
 20 25 30
 Leu Ser Pro Phe Thr Tyr Thr Leu Ala Asp Ser Leu Phe Cys His Ser

251

252

35 40 45
Gln Ser His Pro Val Thr His Ile Gln Phe Gly Met Ser Leu Gly Arg
50 55 60
Lys Arg
65

<210> 416

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 416

Ser Pro Ser Arg Asn Gln Asp Asn Lys Ile Val Gln Glu Thr Ala Ser
1 5 15
Val His Tyr Ser Pro Leu Val
20

<210> 417

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 417

Lys Leu Ser Ile Thr His Thr Phe Thr Lys Cys Gln Ala Leu Glu His
1 5 15
Ser Ser Gln Asp Arg Leu Val Thr Thr Phe Lys Glu Leu Ile Met Glu
20 25 30
Ser Val Val Val Ser
35

<210> 418

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 418

Leu Lys Val Pro Ser Cys Pro Ser Cys Leu Ser Tyr Ile Leu Leu Ala
1 5 10 15
Ile

<210> 419

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 419

(128)

253

Asn Ser Cys Gln Gly
1 5

<210> 420
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo

<400> 420
Cys Lys Leu Val Gln Ile Pro Ser Val Ser Pro Phe Leu Ala Leu
1 5 10 15
Ile

<210> 421
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 421
 Ile Leu Cys Phe Ser Met Leu Phe Phe Leu Cys His Cys His Leu Arg
 1 5 10 15
 Lys Leu Leu

<210> 422
<211> 41
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 422
 Glu Lys Val Phe Leu Ala His Pro Ile Pro Ser Gln Phe Pro Ala Ser
 1 Asp Gly Ile Glu Gln Gly Val Gly Leu Ser Gln Thr Ala Gly Ala Ser
 Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Ser Ala
 35 40 20 25 10 15 30

<210> 423
<211> 101
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 423
Gly Pro Gly Ile Ser Gln Glu Pro Ala Gly Lys Pro Ala Ala Cys
1 5 10 15
Arg Arg Arg Ser Gln Gln Trp Ser Gly Pro Gly Trp Leu Ala Val
20 25 30

255

256

Leu Pro Val Pro Gln Gly Ile Pro Gly Trp Leu Cys Gly Gly Gln Thr
35 40
Glu Gly Ile Ser Ser Ile Gly Leu Cys Cys Gly His Leu His Trp His
50 55 60
Leu Cys Gly Ser Gly Ile Cys Cys Ala Gln Arg Gly Glu Asp Ile Lys
65 70 75 80
Gly Leu Phe Ala Val Ala Thr Gln Gly Ala Arg Leu Ala Leu Gly Ala
85 90 95
Met Glu Glu Ala Gly
100

<210> 424
<211> 39
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 424
Ala Ala Gln Pro Ser Ser Gly Gly Asp Thr Leu Ser Gly Phe Pro Ser Cys
1 5 10 15
His Pro Phe Ala Ile Ser Asn Phe Pro Ala Thr Phe Ile Leu Ala Ser
20 25 30
Leu Pro Ala Asp Cys Gly Gln
35

<210> 425
<211> 43
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 425
Phe Leu Ser Leu His Pro Gly Phe Leu Leu Pro Leu Pro Ser Ser Met
1 5 10 15
Gly Leu Ala Pro Arg Leu Trp Leu Gln Gly Pro Pro Ala Pro Tyr Ser
20 25 30
Ser Ser Pro Asp Cys Gly Val Gly Arg Cys Leu
35 40

<210> 426
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 426
Ser Ser Val Phe Ser Ser Leu Ala Met Phe His Gly Phe Ser Phe Leu Gly
1 5 10 15
Ala Gly Ser Ile Thr
20

<210> 427

<211> 344

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 427

Phe Ser Pro Asn Val Leu Gln Ser Leu Leu Pro Leu Ser His Pro Gly
 1 5 10 15
 Ser Cys Val Gly Met Ser Val Glu Asp Gly Gly Met Pro Gly Leu Gly
 20 25 30
 Arg Pro Arg Gln Ala Arg Trp Thr Leu Met Leu Leu Ser Thr Ala
 35 40 45
 Met Tyr Gly Ala His Ala Pro Leu Leu Ala Leu Cys His Val Asp Gly
 50 55 60
 Arg Val Pro Phe Arg Pro Ser Ser Ala Val Leu Leu Thr Glu Leu Thr
 65 70 75 80
 Lys Leu Leu Cys Ala Phe Ser Leu Leu Val Gly Trp Gln Ala Trp
 85 90 95
 Pro Gln Gly Pro Pro Trp Arg Gln Ala Ala Pro Phe Ala Leu Ser
 100 105 110
 Ala Leu Leu Tyr Gly Ala Asn Asn Leu Val Ile Tyr Leu Gln Arg
 115 120 125
 Tyr Met Asp Pro Ser Thr Tyr Gln Val Leu Ser Asn Leu Lys Ile Gly
 130 135 140
 Ser Thr Ala Val Leu Tyr Cys Leu Cys Leu Arg His Arg Leu Ser Val
 145 150 155 160
 Arg Gln Gly Leu Ala Leu Leu Leu Met Ala Ala Gly Ala Cys Tyr
 165 170 175
 Ala Ala Gly Gly Leu Gln Val Pro Gly Asn Thr Leu Pro Ser Pro
 180 185 190
 Pro Ala Ala Ala Ser Pro Met Pro Leu His Ile Thr Pro Leu Gly
 195 200 205
 Leu Leu Leu Leu Ile Leu Tyr Cys Leu Ile Ser Gly Leu Ser Ser Val
 210 215 220
 Tyr Thr Glu Leu Leu Met Lys Arg Gln Arg Leu Pro Leu Ala Leu Gln
 225 230 235 240
 Asn Leu Phe Leu Tyr Thr Phe Gly Val Leu Leu Asn Leu Gly Leu His
 245 250 255
 Ala Gly Gly Gly Ser Gly Pro Gly Leu Leu Glu Gly Phe Ser Gly Trp
 260 265 270
 Ala Ala Leu Val Val Leu Ser Gln Ala Leu Asn Gly Leu Met Ser
 275 280 285
 Ala Val Met Lys His Gly Ser Ser Ile Thr Arg Leu Phe Val Val Ser
 290 295 300
 Cys Ser Leu Val Val Asn Ala Val Leu Ser Ala Val Leu Leu Arg Leu
 305 310 315 320
 Gln Leu Thr Ala Ala Phe Phe Leu Ala Thr Leu Leu Ile Gly Leu Ala
 325 330 335

259

Met Arg Leu Tyr Tyr Gly Ser Arg
340

<210> 428
<211> 60
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 428
Ser Leu Thr Thr Ser Thr Leu Ile Pro Asp Pro Val Asp Trp Ala Pro
1 5 10 15
Pro Pro Asp Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Ser His Gln Gln Pro
20 25 30
Cys Asn Lys Cys Leu Val Arg Lys Ala Gly Glu Val Arg Ala Ala Arg
35 40 45
Leu Phe Ser Gly Gly Trp Trp Met Lys Gly Tyr Pro
50 55 60

<210> 429
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 429
Ser Val Gly Leu Val Lys Glu Met Leu Thr Ile Pro His Pro Gln Pro
1 5 10 15
Ser Ser Ser Arg Leu Lys Asn
20

<210> 430
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 430
Gly Asn Ile Asn Thr
1 5

<210> 431
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 431
Glu Ile Thr Pro Ser Leu Leu Gly Ser Ser Leu Leu Cys Pro Ala
1 5 10 15

260

<210> 432
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 432
 Thr Glu Leu Met Lys Val Gly Cys Gly Gln Val Ala Phe Leu Ala
 1 5 15
 Tyr Phe Ser His Pro Ala Glu Pro Leu Glu Leu Ala Ser Pro Ala Gln
 20 25 30
 Pro Trp Cys Met Thr Leu Pro
 35

 <210> 433
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 433
 Gly Ile Leu Thr Leu Pro Leu Ser Cys Lys Lys Ala Gln Leu Pro Gln
 1 5 10 15
 Ile Ile Gln Pro Leu Pro Lys Pro Leu
 20 25

 <210> 434
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 434
 Gln Ser Pro Pro Val Pro Ala Met Pro Arg Asp Met Leu Pro Ala Leu
 1 5 10 15
 Ser Thr Val Leu Leu Pro Thr Pro Ser Leu Cys Ser Gly Asn Pro Arg
 20 25 30
 Glu Gly Trp Ala
 35

 <210> 435
 <211> 74
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 435
 Leu Ile Ser Gly Asn Val Ala Pro Gly Pro Trp Leu Lys Pro Thr Leu
 1 5 10 15

263

264

Leu Thr Ser Leu Phe Thr Leu Arg Ala Val Leu Lys Pro Ala Thr His
 20 30
 Ser Glu Ala Pro Arg Arg Tyr His Ala Ser His Ser Gly Ala Cys Pro
 35 40 45
 Cys Leu Ala Val Ser Gln Leu Pro Thr Ala Trp Gly Ser Ser Ala Gln
 50 55 60
 Ser Asp Leu Arg Pro Gly Thr Gly Asn Leu
 65 70

<210> 436
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 436
 Leu Asn Gln Cys Leu Phe Asn Cys Ile Ser Asn Lys Ile Leu Ile Lys
 1 5 10 15
 Ser Ser Arg Leu
 20

<210> 437
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 437
 Gly Gly Ser Tyr Asn His Ser Gln Lys Lys Lys Lys Lys
 1 5 10

<210> 438
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 438
 Phe Ile Gln His Ile Ile Leu Lys Glu Arg Val Glu Asn
 1 5 10

<210> 439
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 439
 Trp Thr Glu Ala Val Ser Trp Thr Thr Ile Leu Leu Ser Trp Phe Leu Asp
 1 5 10 15

265

266

Gly Leu Tyr Leu Phe Leu Pro Lys Asp Ile Pro Asn
20 25

<210> 440
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 440
Val Thr Gly Cys Asp
1 5

<210> 441
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 441
Gln Lys Arg Leu Ser Ala Ser Val
1 5

<210> 442
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 442
Val Asn Gly Leu Ser Asp Phe Asp Arg Ile
1 5 10

<210> 443
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 443
Asn Ser Glu Cys Met Gln Arg Ser Val
1 5

<210> 444
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 444

267

268

Leu Glu Thr Ser Cys His Trp Glu Glu Asn Phe Gly Ser
1 5 10

<210> 445

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 445

Ser Glu Glu Cys Leu Arg Val Asn Val Phe Glu Ser Val Leu Val Thr
1 5 10 15

Gly Ser

<210> 446

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 446

Trp Phe Pro Gly Gly Asp Ile Trp Gly Ile His Gly Ser Ser Arg Leu
1 5 10 15

Ala Glu Cys Ser Pro His Thr Thr Pro His Cys
20 25

<210> 447

<211> 216

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 447

Gln Glu Pro Gln Lys Lys Gln Gly Thr Ser Ser Leu Leu Ser Arg Ser
1 5 10 15

Val Val Phe Thr Leu Leu Asp Leu Phe Ser Ser Gly Glu Lys Arg Leu
20 25 30

Trp Ser Gly Ser Gly Val Arg Met Ser Leu Val Ser Ser Ala Ala Pro
35 40 45

Val Asn Cys Leu Asn Ser Val Glu Trp Cys Gly Glu Ser Ile Arg Arg
50 55 60

Gly Gly Arg Ser Arg Gly Ser Pro Arg Cys Pro Leu Leu Gly Thr Ile
65 70 75 80

Thr Asn Pro Leu Leu Ala Gln Thr Gln Lys His Ser Pro Leu Asn Thr
85 90 95

Pro His Phe Thr Pro Phe Pro Ser Ser Arg Asn Phe Leu Pro Ser Asp
100 105 110

Thr Met Phe Pro Ile Thr Arg Thr Leu Thr Pro Pro Ser Phe Lys His
115 120 125

Ser Phe Ala Tyr Thr Leu Asn Phe Ile Leu Ile Cys Asp Gln Asn His

269

270

130
 Ser Val His Leu Leu Thr His Leu Pro Thr Val Phe Val Ile Leu
 145
 Ser His Ile Gln Ser Leu Thr Phe Ser Leu Gly Cys Pro Trp Glu Glu
 165
 Arg Gly Lys Ala His Pro Gly Thr Lys Thr Ile Lys Leu Ser Arg Lys
 180
 Leu Pro Arg Ser Ile Thr His His Trp Ser Arg Ser Ser Ala Leu Pro
 195
 Thr His Leu Leu Asn Val Arg His
 210

<210> 448
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 448
 Asn Ile Val Ala Lys Thr Asp Trp Ser Arg Leu Ser Arg Ser Ser
 1 5 10 15

<210> 449
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 449
 Trp Phe Pro Asp Gly Pro Asn
 1 5

<210> 450
 <211> 97
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 450
 Arg Ser Leu Ala Val Pro Pro Ala Phe Pro Thr Tyr Cys Leu Leu Tyr
 1 5 15
 Lys Ile Leu Val Lys Val Asp Val Ser Tyr Trp Phe Arg Ser His Leu
 20 25 30
 Ser Val Pro Ser Trp Pro Ser Phe Glu Phe Cys Ala Phe Gln Cys Phe
 35 40 45
 Ser Phe Phe Ala Thr Ala Ile Ser Gly Ser Phe Tyr Arg Lys Arg Ser
 50 55 60
 Phe Trp Leu Thr Pro Ser Pro Pro Asn Ser Gln Leu Leu Met Glu Leu
 65 70 75 80
 Ser Lys Gly Trp Gly Leu Val Arg Leu Leu Glu Pro Ala Ser Arg Leu

271

272

85

90

95

Ser

<210> 451
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 451
 Asp Ser Leu Pro Lys Leu Lys Asp Leu Ala Phe Leu Lys Asn Gln Leu
 1 5 15
 Glu Ser Leu Gln Arg Arg Val Glu Asp Glu Val Asn Ser Gly Val Gly
 20 25 30
 Gln Asp Gly Ser Leu Ser Ser Pro Phe Leu Lys Gly Phe Leu Ala
 35 40 45
 Gly Tyr Val Val Ala Lys Leu Arg Ala Ser Ala Val Leu Gly Phe Ala
 50 55 60
 Val Gly Thr Cys Thr Gly Ile Tyr Ala Ala Gln Ala Tyr Ala Val Pro
 65 70 75 80
 Asn Val Glu Lys Thr Leu Arg Asp Tyr Leu Gln Leu Leu Arg Lys Gly
 85 90 95
 Pro Asp

<210> 452
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 452
 Val Pro Trp Lys Arg Gln Asp Glu Gln Leu Ser Leu Gln Val Glu Thr
 1 5 15
 Leu Tyr Leu Asp Ser Pro Ala Val Ile His Leu Leu Ser Pro Thr Phe
 20 25 30
 Leu Pro Pro Ser Ser Leu Pro Pro Phe Leu Gln Ile Val Asp Ser Ser
 35 40 45
 Ser Ser Ala Cys Thr Leu Asp Ser Phe Phe Pro Phe Leu Ala Pro Trp
 50 55 60
 Asp Ser Pro Gln Asp Cys Gly Phe Lys Asp His Gln Pro Leu Thr Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Leu Thr Val Glu Leu Val Asp Ala Ser Asp Pro Gln Tyr Ser
 85 90 95
 Leu Trp Gln Cys Ser Thr Ala Ser Pro Ser Trp Glu Leu Ala Pro
 100 105 110

<210> 453
 <211> 22
 <212> PRT

273

274

<213> Homo sapiens

<400> 453

Leu Asp Phe Pro Gln Thr Cys Cys Asn Pro Cys Cys Pro Leu Ala Thr
1 5 15Gln Gly Leu Val Trp Val
20

<210> 454

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 454

Arg Met Gly Val Cys Gln Ala Trp Ala Val Pro Gly Arg Pro Ala Gly
1 5 10 15

Pro

<210> 455

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 455

Cys Tyr Ser Tyr Pro Leu Pro Cys Thr Val Pro Met Pro His Cys Trp
1 5 15His Cys Ala Met Trp Thr Ala Glu Cys Pro Ser Gly Pro Pro Gln Pro
20 25 30

Cys Cys

<210> 456

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 456

Pro Ser Tyr Cys Tyr Ala Pro Ser Pro Phe Trp
1 5 10

<210> 457

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 457

Ala Gly Lys His Gly Pro Arg Gly Pro His Pro Gly Ala Arg Leu Leu

275

276

1 Pro Ser His Tyr Gln Pro Cys Ser Met Ala Leu Thr Thr Thr Trp
20 5 10 15 30

<210> 458
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 458
Ser Ile Phe Ser Val Thr Trp Thr Pro Ala Pro Thr Arg Cys
1 5 10

<210> 459
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 459
Val Ile Ser Arg Leu Glu Ala Gln Leu Cys Ser Thr Ala Ser Ala Ser
1 5 10 15
Gly Thr Ala Ser Leu Cys Val Arg Gly
20 25

<210> 460
<211> 37
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 460
Trp Leu Arg Glu Pro Ala Met Gln Gln Gly Ala Phe Lys Phe Pro Gly
1 5 10 15
Thr Pro Phe Pro Val Pro Leu Gln Gln Leu Leu Pro Ala Pro Cys Pro
20 25 30
Cys Ile Ser Leu Arg
35

<210> 461
<211> 22
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 461
Ala Cys Cys Ser Ser Phe Cys Thr Ala Ser Ser Gln Ala Cys Arg Gln
1 5 10 15
Cys Thr Gln Ser Cys Ser

277 20

<210> 462
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 462
Ser Asp Ser Gly Cys Pro Trp His Phe Arg Thr Ser Ser Thr Leu
1 5 15
Leu Val Cys Phe
20

<210> 463
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 463
Val Cys Met Leu Ala Ala Leu Ala Gln Ala Ser Trp Lys Val Ser
1 5 15
Gln Asp Gly Gln His Ser Trp Cys
20

<210> 464
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 464
Met Asp Cys Ser Cys Leu Leu Ser
1 5

<210> 465
<211> 55
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 465
Ser Met Ala Ala Ala Ser His Ala Ser Leu Trp Cys Pro Ala Arg Trp
1 5 15
Trp Ser Thr Pro Cys Ser Gln Gln Ser Cys Tyr Gly Cys Ser Ser Gln
20 25 30
Pro Pro Ser Ser Trp Pro His Cys Ser Leu Ala Trp Pro Cys Ala Cys
35 40 45
Thr Met Ala Ala Ala Ser Pro

279

55

50

<210> 466
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 466
Ile Gly Arg His Gln Ile Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ser Pro
1 5 10 15
Ile Ser Ser Pro Val Thr Ser Ala Leu
20 25

<210> 467
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 467
Glu Lys Leu Glu Lys
1 5

<210> 468
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 468
Gly Gln Pro Gly Tyr Ser Leu Glu Val Gly Gly
1 5 10

<210> 469
<211> 28
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 469
Arg Gly Thr Pro Arg Arg Cys Glu Val Trp Val Trp Leu Arg Lys Cys
1 5 10 15
Leu Pro Ser Pro Thr Pro Asn Gln Val Leu Pro Asp
20 25

<210> 470
<211> 12
<212> PRT

281

<213> Homo sapiens

<400> 470

Arg Ile Lys Val Thr Ser Ile Pro Arg Pro Glu Lys
 1 5 10

<210> 471

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 471

Pro His Pro Cys Trp Ala Ala Pro Cys Phe Val Leu His Glu Gln Ser
 1 5 10 15

<210> 472

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 472

Lys Trp Gly Val Gly Asn Lys Trp Leu Ser Leu Pro Thr Leu Val Thr
 1 5 10 15
 Gln Gln Ser His Trp Ser Trp Leu Val Gln Pro Ser His Gly Ala
 20 25 30

<210> 473

<211> 72

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 473

Leu Phe His Lys Gly Ser Ser Pro Phe His Phe His Ala Arg Arg Pro
 1 5 10 15
 Ser Cys His Arg Leu Tyr Asn His Tyr Pro Asn His Ser Asp Ser Leu
 20 25 30
 Leu Gln Phe Gln Gln Cys Leu Glu Thr Cys Ser Leu Pro Ser Pro Gln
 35 40 45
 Cys Cys Ser Pro His Leu Ala Phe Val Leu Glu Thr Pro Glu Arg Ala
 50 55 60
 Gly Leu Asp Ser Ser Gln Gly Met
 65 70

<210> 474

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 474

Pro Leu Gly Pro Gly Leu Ser Arg His Ser
1 5 10

<210> 475

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 475

Pro Leu Cys Ser Pro
1 5

<210> 476

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 476

Ser Pro Leu Pro Thr Leu Arg Leu Leu Gly Gly Thr Met Leu Pro Thr
1 5 15

Leu Gly Pro Ala Pro Ala
20

<210> 477

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 477

Gln Ser Pro Ser Ser Gln Gln Pro Gly Glu Ala Leu His Arg Val Thr
1 5 15

<210> 478

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 478

Asp Gln Val Gln Glu Thr Cys Ser Ser Ile Ser Val Ser Leu Thr Ala
1 5 15

<210> 479

285

<211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 479

Ser Leu Leu Gly Cys Arg Val Val Pro Thr Thr Thr Ala Lys Lys Lys
 1 5 10 15
 Lys Lys Lys

<210> 480

<211> 45

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 480

Glu Pro Ser Thr Gly Arg Val Gly Phe Ala Ala Glu Gln Ala Ala Pro
 1 5 10 15
 Ser Trp Gly Leu Ala Ala Arg Arg Pro Ala Gln Tyr Cys Lys Ile Asp
 20 25 30
 Val Lys Gly Met Val Phe Thr Pro Leu His Gln Arg Thr
 35 40 45

<210> 481

<211> 85

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 481

Val Ile Ser Ser Phe Gly Pro Leu Phe Tyr Ala Ile Met Tyr Val Ile
 1 5 10 15
 Glu Ser Ala Arg Gln Arg Pro Pro Lys Arg Lys Tyr Leu Ser Ser Gly
 20 25 30
 Arg Lys Ser Val Phe Gln Lys Leu Tyr Asp Leu Tyr Ile Glu Glu Cys
 35 40 45
 Glu Lys Glu Pro Glu Val Lys Ile Pro Arg Pro Phe Asp Cys Pro Met
 50 55 60
 Lys Lys Glu Ser Cys Leu Asn Ile Trp Met Gln Lys Asn Tyr Leu Leu
 65 70 75 80
 Phe Trp Leu Ile Ser
 85

<210> 482

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 482

286

287

288

Lys Asn Leu Arg Leu Ile Phe Ile Ala Asp Val Ser
1 5 10

<210> 483

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 483

Gln Lys Tyr Val Thr Thr Gly Ser Pro Val Thr
1 5 10

<210> 484

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 484

Asn Leu Leu Val Thr Lys Val Gly Thr Phe Ser Tyr Val Gln Gln Cys
1 5 10 15

Arg Leu

<210> 485

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 485

Phe Val Met Tyr Ile Gln
1 5

<210> 486

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 486

Gln Val Ile Thr Thr Asn Gly Pro Arg Leu Val Val Leu Phe Phe Asn
1 5 10 15

Leu Lys Gln Ala Lys Tyr Arg Met Lys Lys Asn Tyr His
20 25

<210> 487

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 487

Ala Lys Val Ile Phe Cys Leu Phe Leu Phe Asn Asn
1 5 10

<210> 488

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 488

Lys Ala Gly Ile Pro Leu
1 5

<210> 489

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 489

Asp Leu Glu Val Lys Gly Leu Phe Ile Cys Val Val Ile Pro Gln Val
1 5 10 15

Ala

<210> 490

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 490

Asp His Phe Lys Val Lys Leu Ala
1 5

<210> 491

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 491

Phe Phe Ile Ser Ser Gln Thr Glu Glu Lys Cys Phe Val Phe Thr Met
1 5 10 15

Val Thr Asn Arg Tyr Trp Phe Phe Phe Gln Ile Ile Gln Val Ser
20 25 30

Lys Pro

291

<210> 492
<211> 26
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 492
Pro Ser Leu Ser Phe Phe Ala Ile Tyr Thr Gly Cys Leu Glu Met Arg
1 5 15
Gly Thr Leu Leu Pro Leu Arg Ile Thr Ser
20 25

<210> 493
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 493
Pro Leu Gln Phe Trp Leu Ser Val Ile
1 5

<210> 494
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 494
Gly Asp Phe Arg Lys Phe Val Glu Asn Trp Asn
1 5 10

<210> 495
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 495
Lys Ile Ile Ile Lys Asn Ile Asn Phe Ser Ser Gln Tyr Lys Leu His
1 5 15
Gln Val Gln Asp Ala Cys Lys
20

<210> 496
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

293

<400> 496
Tyr Gln Pro Phe Ile
1 5

<210> 497
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 497
Ser Thr Pro Glu Glu Leu Arg Val Leu Gly Thr Glu Pro Tyr Gln Cys
1 5 10 15
Asn Leu Phe Tyr Ile Ile Asn
20

<210> 498
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 498
Arg Lys Met Gly Thr Phe
1 5

<210> 499
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 499
Glu Thr Lys Arg Ser Gln Lys Glu Pro Asn Leu Asp Cys Lys Val His
1 5 10 15
Thr

<210> 500
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 500
Trp Phe Pro Ile Lys Thr Leu Thr Lys Phe Leu Phe Phe Asp Glu Arg
1 5 10 15
Asn Glu

<210> 501

295

<211> 28
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 501

Arg His Cys Gly Ala Glu Val Ser Ser Glu Ala Phe Pro Gly Ile Phe
1 5 10 15
Leu Pro Lys Leu Trp Leu Thr Phe Ser Lys His Ser
20 25

<210> 502

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 502

Ala Arg Tyr His Ser Leu Phe Leu Gln Lys Val Asn Lys Gln Asn Val
1 5 10 15
Leu Ser Ile Pro Glu Asn Cys Phe His Asp Leu Cys Ser Ser Val
20 25 30
Cys Phe Cys Phe Asp
35

<210> 503

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 503

Ile Thr Ser Ala Ser Trp Trp Pro Leu Pro
1 5 10

<210> 504

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 504

Leu Cys Phe Thr Ile Phe Arg Ile Ile Leu Glu Arg Met Leu
1 5 10

<210> 505

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

296

297

<400> 505
Tyr Leu Gly Pro Thr Cys
1 5

<210> 506
<211> 28
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 506
Lys Phe Leu Leu Lys Ala Leu Leu Gln Leu Ile Gly Met Gln Trp
1 5 10 15
Phe Trp Tyr Pro Ser Ser Gly Lys Phe Thr Gln Leu
20 25

<210> 507
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 507
Phe Phe Ser Gln Asn Cys Ser Gly
1 5

<210> 508
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 508
Glu Ala Tyr Ser Val Gly Asn Cys Phe Cys Cys
1 5 10

<210> 509
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 509
Ser Leu Val Leu Phe Ser
1 5

<210> 510
<211> 30
<212> PRT

299

300

<213> Homo sapiens

<400> 510

Val Thr Asn Lys Met Asn Phe Phe Pro Arg Lys Leu Met Trp Lys Ile
 1 5 10 15
 Cys Cys Cys Arg Leu Arg Leu Gln His Ser Leu Val Pro Ser
 20 25 30

<210> 511

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 511

Asn Lys Leu Pro Ile Cys Lys Leu Leu Ser Leu Arg His Ser Ser
 1 5 10 15

His Lys Leu Phe Lys Lys His Gln
 20

<210> 512

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 512

Phe His Asn Ser Ser Thr Gln Ala Ser Pro Ser Ile
 1 5 10

<210> 513

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 513

Cys Leu Phe Leu Leu Gln Phe
 1 5

<210> 514

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 514

Gln Asn Ser Cys Cys Ser Gly Lys Gly Cys Phe Gln Thr Asp Val Leu
 1 5 10 15

Ser Phe Leu Val Phe Gln Thr Arg Phe Cys Ser Asp Met Leu

302

301

30

25

20

<210> 515

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 515

Gln Leu Ser Thr Cys Leu Phe Trp Cys Lys Lys Phe

1

5

10

<210> 516

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 516

Asn Leu Cys Ile Val Phe Ser

1

5

<210> 517

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 517

Tyr Ser Phe Phe Ile Asn Phe Leu Lys Thr Pro Cys Ile

1

5

10

<210> 518

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 518

Asp Val His Phe Thr Lys Val Phe Ser Cys Leu Thr Ile Val Arg Asn

1

5

10

15

Asn Tyr

<210> 519

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 519

303

Val Lys Arg Lys Tyr Gln
1 5

<210> 520
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 520
His Val Ile Ile Asn
1 5

<210> 521
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 521
Ala Ser Val His Gln
1 5

<210> 522
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 522
Leu Pro Ser Ile Val Phe Trp Phe Gly Leu
1 5 10

<210> 523
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 523
Cys Cys His Leu Gln Lys Asp
1 5

<210> 524
<211> 43
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 524

305

306

Lys Leu Leu Lys Glu Tyr Trp Lys Thr Glu Lys Leu Ile Gly Tyr His
1 5 15
Gln Ser Leu Leu Gly His Gln Ile Leu Thr Leu Lys Ile Asp Lys Gly
20 30
Glu Asn Ile Ile Phe Ile Leu Pro Phe Leu Leu
35 40

<210> 525

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 525

Leu Arg Glu Asn Ser

1

5

<210> 526

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 526

Glu Asn Phe Gln Leu Ile Gly Ala Lys Glu Met Ile Asp Phe

1

5

10

<210> 527

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 527

Ser Ser Glu Ser Arg Gln Gln Tyr Phe Leu Asp Val Lys Thr Ile Arg

1

5

10

15

<210> 528

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 528

Val Asn Gly Lys Phe Tyr Asn Val Glu Ile

1

5

10

<210> 529

<211> 41

308

307

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 529
Ser Asn Pro Leu Ile Glu Asp Glu Thr Val Asn Tyr Cys Val Pro Pro
1 5 15
Gly Leu Met Gln Glu Thr Val His Asn Ser Ser Asn Ser Thr Asn Lys
20 30
Glu Leu Leu Ser Lys Lys Lys Lys 40
35

<210> 530
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 530
Ser Leu Arg Arg Gly Gly Trp Ala Leu Leu Pro Ser Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15
Leu Gly Ala

<210> 531
<211> 37
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 531
Arg Arg Gly Asp Pro His Ser Thr Val Arg Leu Met Leu Lys Ala Trp
1 5 15
Cys Ser Pro His Phe Ile Ser Val His Lys Lys Leu Ser Leu Leu Asp
20 25 30
Pro Tyr Phe Met Pro
35

<210> 532
<211> 51
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 532
Cys Met Ser Ser Leu Lys Val Pro Asp Arg Asp Leu Leu Lys Gly Asn Thr
1 5 15
Tyr Gln Val Glu Glu Asn Leu Tyr Phe Lys Asn Phe Met Thr Cys Ile
20 25 30
Leu Lys Asn Val Lys Lys Asn Leu Lys Leu Arg Phe Arg Asp His Ser
35 40 45
Thr Ala Leu

309

50

<210> 533
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 533
Arg Arg Arg Val Ala
1 5

<210> 534
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 534
Ile Phe Gly Cys Arg Arg Ile Thr Ser Tyr Phe Gly
1 5 10

<210> 535
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 535
Ser Pro Arg Lys Ile Ser Gly
1 5

<210> 536
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 536
Tyr Phe Ser Leu Arg Met Cys His Ser Arg Asn Thr
1 5 10

<210> 537
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 537
Leu Gln Ala Val Gln

311

1 5

<210> 538
<211> 22
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 538

His Glu Ile Ser Trp Leu Pro Lys Ser Ala His Ser Leu Thr Ser Asn
1 5 15

Asn Ala Asp Phe Asn Leu
20

<210> 539
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 539

Cys Thr Phe Asn Asn Lys
1 5

<210> 540
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 540

Pro Gln Met Asp Pro Gly
1 5

<210> 541
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 541

Leu Phe Cys Phe Leu Ile Ser Asn Arg Gln Asn Ile Gly
1 5 10

<210> 542
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

314

313

<400> 542

Lys Lys Ile Ile Ile Lys Gln Lys
1 5

<210> 543

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 543

Phe Ser Ala Tyr Phe Tyr Ser Ile Ile Lys Phe Asp Ala Leu Cys Glu
1 5 15Lys Leu Val Phe Leu Tyr Lys Ile
20

<210> 544

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 544

Lys Leu Arg Val Ser Leu Tyr Val
1 5

<210> 545

<211> 50

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 545

Ser Leu Lys Leu Pro Lys Ile Ile Leu Arg Ser Ser Trp Pro Asn Ile
1 5 15Phe Asn Glu Ile Lys Leu Ser Ser Leu Ser Pro Leu Lys Gln Lys Lys
20 25 30Asn Val Leu Phe Leu Pro Trp Leu Gln Ile Asp Thr Gly Phe Phe
35 40 45

Phe Lys

50

<210> 546

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 546

Phe Lys Phe Leu Asn Pro Ser Leu Ala Tyr Leu Ser Leu Pro Phe Ile

(159)

315

1
Leu Val Ala Leu Lys
20

10

15

316

<210> 547
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 547
Gly Glu Leu Ser Tyr Pro
1 5

<210> 548
<211> 26
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 548
Pro Val Asn Pro Ser Ser Ser Gly Ser Val Leu Tyr Glu Gly Thr Ser
1 5 10 15
Glu Ser Leu Trp Lys Thr Gly Ile Lys Arg
20 25

<210> 549
<211> 28
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 549
Thr Phe Leu Leu Asn Ile Ser Ser Ile Lys Phe Lys Met Leu Val Asn
1 5 10 15
Asp Ile Asn His Leu Phe Ser Pro Pro Leu Lys Asn
20 25

<210> 550
<211> 90
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 550
Gly Ser Trp Glu Leu Asn His Ile Asn Ala Ile Phe Ser Thr Leu Leu
1 5 10 15
Thr Glu Glu Lys Trp Val Leu Phe Lys Leu Phe Phe Lys Ile Arg
20 30
Lys Gln Lys Glu Val Arg Arg Ser Gln Ile Trp Thr Val Arg Cys Ile

317

318

35 40 45
 Pro Asn Gly Phe Pro Ser Lys Leu Leu Gln Asn Phe Ser Phe Leu Met
 50 55 60
 Arg Gly Met Ser Arg Gly Ile Val Val Gln Lys Ser Leu Val Lys Leu
 65 70 75 80
 Ser Gln Ala Phe Phe Cys Arg Ser Phe Gly
 85 90

<210> 551

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 551

Leu Ser Gln Asn Thr His Asn Lys His Val Ile Ile Leu Cys Ser Phe
 1 5 10 15

Arg Lys Ser Thr Ser Lys Met Ser

20

<210> 552

<211> 57

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 552

Ala Ser Gln Lys Thr Val Ser Met Ile Phe Ala Leu His Leu Ser Ala
 1 5 10 15

Phe Ala Leu Thr Glu Ser Leu Leu Pro Leu Gly Gly His Cys Leu Asn
 20 25 30

Cys Ala Leu Leu Ser Ser Gly Leu Tyr Trp Lys Glu Cys Phe Ser Ile
 35 40 45

Leu Val Leu Leu Val Glu Asn Phe Tyr

50 55

<210> 553

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 553

Lys Leu Cys Phe Cys Ser
 1 5

<210> 554

<211> 53

<212> PRT

319

320

<213> Homo sapiens

<400> 554

Ser Gly Cys Ser Gly Phe Gly Thr His Arg Val Glu Ser Leu Leu Asn
 1 5 15
 Phe Asn Phe Ser Val Lys Ile Val Gln Ala Glu Pro Val Glu Arg Pro
 20 30
 Ile Val Leu Ala Ile Val Ser Ala Val Asn His Trp Ser Ser Ser Val
 35 40 45
 Arg Leu Gln Thr Lys
 50

<210> 555

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 555

Ile Phe Phe Leu Val Asn
 1 5

<210> 556

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 556

Cys Gly Arg Ser Ala Ala Ala Gly Phe Val Phe Asn Ile Val Leu Ser
 1 5 15
 Leu Leu Lys Thr Ser Tyr Pro Phe Val Asn Cys Cys Phe Leu
 20 25 30

<210> 557

<211> 52

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 557

Gly Ile Leu Leu Ile Asn Phe Ser Lys Ser Ile Ser Asp Phe Thr Ile
 1 5 15
 Leu Pro Leu Lys Leu His His Gln Phe Asp Val Cys Ser Cys Phe Ser
 20 25 30
 Phe Ser Arg Ile Pro Val Ala Leu Val Lys Ala Val Phe Lys Leu Met
 35 40 45
 Ser Tyr Pro Ser
 50

<210> 558
<211> 28
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 558
Cys Phe Lys Leu Gly Ser Val Gln Thr Cys Tyr Asn Ser Leu Val His
1 5 10 15
Val Tyr Phe Gly Ala Lys Ser Phe Glu Thr Tyr Val
20 25

<210> 559
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 559
Phe Phe Leu Asn Thr His Phe Ser
1 5

<210> 560
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 560
Arg Pro Leu Val Tyr Glu Met Ser Thr Ser Gln Lys Cys Ser Val Ala
1 5 10 15

<210> 561
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 561
Gly Ile Ile Thr Lys Ser Lys Glu Asn Ile Ser Asn Gly Ser Tyr Pro
1 5 10 15
Phe Cys Asp Met
20

<210> 562
<211> 29
<212> PRT
<213> Homo sapiens

324

323

<400> 562
 Thr Lys Leu Gln Phe Ile Ser Asn Tyr Gln Val Leu Cys Phe Gly Leu
 1 5 15

Gly Tyr Asn Val Ile Ile Tyr Lys Lys Ile Lys Ser Tyr
 20 25

<210> 563

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 563

Lys Asn Ile Gly Lys Lys Gln Lys Asn Ser Leu Val Thr Ile Arg Val Cys
 1 5 10 15

<210> 564

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 564

Gly Ile Arg Phe Leu Leu
 1 5

<210> 565

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 565

Arg Leu Ile Lys Glu Arg Ile
 1 5

<210> 566

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 566

Tyr Leu Ser Cys Pro Ser Cys Tyr Glu Leu Tyr Phe Arg Gln Pro Ser
 1 5 10 15

Asn

<210> 567

<211> 9

325

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 567

Gly Lys Ile Leu Arg Lys Ile Ser Ser
1 5

<210> 568

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 568

Lys Phe Glu Ser Leu Asn Glu Val Val Asn Leu Asp Ser Ile Ser
1 5 10 15

Trp Met

<210> 569

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 569

Lys Pro Leu Asp Asp Arg Leu Met Gly Asn Phe Ile Met
1 5 10

<210> 570

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 570

Lys Ser Asp Gln Thr His
1 5

<210> 571

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 571

Leu Lys Met Arg Gln Ser Ile Ile Val Tyr Leu Leu Val
1 5 10

<210> 572

326

327

<211> 22
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 572

Cys Lys Arg Gln Tyr Thr Thr Val Val Ile Ala Pro Ile Lys Asn Ser
1 5 15

Cys Pro Lys Lys Lys Lys
20

<210> 573

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 573

Ala Phe Asp Gly Ala Gly Gly Leu Cys Cys Arg Ala Gly Gly Ala Val
1 5 10 15

Leu Gly Pro Ser Gly Glu Ala Thr Arg Thr Val Leu
20 25

<210> 574

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 574

Arg His Gly Val His Pro Thr Ser Ser Ala Tyr Ile Ser Tyr Leu Phe
1 5 10 15

Phe Trp Thr Leu Ile Leu Cys His Asn Val Cys His
20 25

<210> 575

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 575

Lys Cys Pro Thr Glu Thr Ser
1 5

<210> 576

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

329

330

<400> 576

Lys Glu Ile Pro Ile Lys Trp Lys Lys Ile Cys Ile Ser Lys Thr Leu
 1 5 10 15

<210> 577

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 577

Asp Ser Glu Thr Ile Arg Leu Pro Tyr Glu Glu Glu Leu Leu Glu
 1 5 10 15

Tyr Leu Asp Ala Glu Glu Leu Pro Pro Ile Leu Val Asp Leu Leu Glu
 20 25 30

Lys Ser Gln Val Asn Ile Phe His Cys Gly Cys Val Ile Ala Glu Ile
 35 40 45

Arg Asp Tyr Arg Gln Ser Ser Asn Met Lys Ser Pro Gly Tyr Gln Ser
 50 55 60

Arg His Ile Leu Leu Arg Pro Thr Met Gln Thr Leu Ile Cys Asp Val
 65 70 75 80

His Ser Ile Thr Ser Asp Asn His Lys Trp Thr Gln Val Ser Cys Phe
 85 90 95

Val Phe

<210> 578

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 578

Ser Gln Thr Gly Lys Ile
 1 5

<210> 579

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 579

Asp Glu Lys Lys Lys Leu Ser Leu Ser Lys Ser Asp Phe Leu Leu Ile Phe
 1 5 10 15

Ile Gln

<210> 580

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 580

Leu Ser Leu Met Leu Tyr Val Lys Ser Trp Tyr Ser Phe Ile Arg Ser
1 5 10 15
Arg Ser

<210> 581

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 581

Gly Ser Leu Tyr Met Cys Ser Asn Pro Ser Ser Cys Leu Arg Ser Phe
1 5 10 15

<210> 582

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 582

Gly Gln Ala Gly Leu Ile Tyr Ser Met Arg
1 5 10

<210> 583

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 583

Asn Leu Val Leu Tyr Leu Leu Ser Asn Arg Arg Lys Met Phe Cys Phe
1 5 10 15
Tyr His Gly Tyr Lys
20

<210> 584

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 584

Ile Leu Val Phe Phe Ser Asn Asn Ser Ser Phe
1 5 10

334

333

<210> 585
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 585
Pro Ile Phe Leu Cys His Leu Tyr Trp Leu Pro
1 5 10

<210> 586
<211> 48
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 586
Asn Glu Gly Asn Ser Leu Thr Pro Glu Asn Asn Gln Leu Thr Pro Pro
1 5 10 15
Val Leu Ala Gln Cys Tyr Met Arg Gly Leu Gln Lys Val Cys Gly Lys
20 25 30
Leu Glu Leu Lys Asp Asn Asn Lys Lys Tyr Lys Leu Phe Phe Ser Ile
35 40 45

<210> 587
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 587
Ala Pro Ser Ser Ser Arg Cys Leu
1 5

<210> 588
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 588
Met Ile Ser Thr Ile Tyr Leu Val His Pro
1 5 10

<210> 589
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 589

335

Arg Thr Glu Gly Pro Gly Asn
1 5

<210> 590
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 590
Thr Ile Ser Met Gln Ser Phe Leu His Tyr
1 5 10

<210> 591
<211> 28
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 591
Leu Lys Lys Asn Gly Tyr Phe Leu Asn Phe Phe Leu Arg Leu Gly
1 5 10 15
Asn Lys Lys Lys Ser Glu Gly Ala Lys Ser Gly Leu
20 25

<210> 592
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 591
Gly Ala Tyr Leu Met Val Ser His Gln Asn Ser Tyr Lys Ile Ser Leu
1 5 10 15
Phe

<210> 593
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 593
Val Glu Ala Leu Trp Cys Arg Ser Leu
1 5

<210> 594
<211> 45
<212> PRT

336

337

338

<213> Homo sapiens

<400> 594

Ser Phe Pro Arg His Phe Ser Ala Glu Ala Leu Ala Asn Phe Leu Lys
 1 5 10 15
 Thr Leu Ile Ile Ser Thr Leu Ser Phe Phe Val Pro Ser Glu Ser Gln
 20 25 30
 Gln Ala Lys Cys Leu Glu His Pro Arg Lys Leu Phe Pro
 35 40 45

<210> 595

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 595

Ser Leu Leu Phe Ile Cys Leu Leu Leu Leu
 1 5 10

<210> 596

<211> 78

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 596

Leu Asn His Phe Cys Leu Leu Val Ala Ile Ala Leu Ile Val Leu Tyr
 1 5 10 15
 Tyr Leu Gln Asp Tyr Thr Gly Lys Asn Ala Leu Val Ser Trp Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Leu Lys Ile Ser Ile Glu Ser Ser Ala Phe Ala Ala Asp Arg Asp
 35 40 45
 Ala Val Val Leu Val Pro Ile Glu Trp Lys Val Tyr Ser Thr Leu Ile
 50 55 60
 Phe Gln Ser Lys Leu Phe Arg Leu Asn Gln Leu Arg Gly Leu
 65 70 75

<210> 597

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 597

Cys Trp Gln Leu Phe Leu Leu Leu Ile Ile Gly Pro Leu Gln Leu Gly
 1 5 10 15
 Tyr Lys Gln Asn Glu Phe Phe Ser Ser
 20 25

339

<210> 598
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 598
 Ile Asp Val Glu Asp Leu Leu Leu Gln Ala Ser Ser Thr
 1 5 10

<210> 599
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 599
 Ser Cys Pro Phe Leu Lys Gln Val Thr His Leu
 1 5 10

<210> 600
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 600
 Thr Ala Ala Phe Phe Glu Ala Phe Phe Ser
 1 5 10

<210> 601
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 601
 Thr Phe Gln Lys Ala Ser Val Ile Ser Gln Phe Phe His Ser Ser Phe
 1 5 10 15
 Thr Ile Asn Leu Met Phe Val Leu Ala Ser Val Leu Ala Glu Phe Leu
 20 25 30
 Leu Leu Trp
 35

<210> 602
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

341

<400> 602
Arg Leu Phe Ser Asn
1 5

<210> 603
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 603
Cys Leu Ile Leu Leu Ser Val Ser Asn
1 5

<210> 604
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 604
Val Leu Phe Arg His Val Ile Thr Ala
1 5

<210> 605
<211> 48
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 605
Tyr Met Phe Ile Leu Val Gln Lys Val Leu Lys Pro Met Tyr Ser Phe
1 5 15
Phe Leu Ile Leu Ile Phe His Lys Lys Phe Lys Asp Pro Leu Tyr Met
20 25 30
Arg Cys Pro Leu His Lys Ser Val Gln Leu Pro Asp Tyr Ser Glu Glu
35 40 45

<210> 606
<211> 76
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 606
Leu Leu Ser Gln Lys Lys Ile Ser Val Met Val Ile Leu Ser Val
1 5 15
Thr Cys Asp Tyr Lys Leu Ser Phe Ser Ser Val Thr Thr Lys Tyr
20 25 30
Cys Val Leu Val Trp Ala Ile Met Leu Ser Ser Thr Lys Arg Leu Lys

343

344

Ala Ile Lys Arg Ile Leu Glu Asn Arg Lys Thr His Trp Leu Pro Ser
 35 40 45
 50 55 60
 Glu Phe Ala Arg Ala Ser Asp Ser Tyr Ser Glu Asp
 65 70 75

<210> 607

<211> 52

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 607

Arg Arg Glu Tyr Asn Ile Tyr Pro Ala Leu Leu Val Met Asn Cys Ile
 1 5 10 15
 Leu Gly Ser Gln Val Thr Glu Gly Lys Phe Leu Gly Lys Phe Pro Ala
 20 25 30
 Asn Arg Cys Lys Arg Asn Asp Arg Leu Leu Lys Asn Lys Ser Leu Lys
 35 40 45
 Val Leu Met Lys
 50

<210> 608

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 608

Thr Ala Val Phe Leu Gly Cys Glu Asn His
 1 5 10

<210> 609

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 609

Cys Arg Asn Leu Ile Lys Pro Thr Asp
 1 5

<210> 610

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 610

Asp Ser Gln Leu Leu Cys Thr Ser Trp Phe Asp Ala Arg Asp Ser Thr

(174)

346

345

15

10

5

1

Gln Gln

<210> 611

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 611

Arg Thr Leu Val Gln Lys Lys Lys Lys
1 5

<210> 612

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 612

Ala Gly Phe Cys Leu Arg Pro Cys Pro Ala Leu Leu Cys Ala Leu Cys
1 5 15

Pro Arg Arg Arg Leu Ser Leu Gly Pro Ala Leu Arg Ala Arg Pro
20 30

Val Leu Pro Trp Pro Ala Ala Arg Glu Ala Arg Arg Gly Ile Arg Ala
35 40 45

Ala Ala Thr Val Thr Pro Ala Arg Arg Pro Pro Arg Asp Gly Ala Trp
50 55 60

Asp Gly Ser Ala Glu Pro Thr Ala Gly Ala Gly Pro Lys Thr Pro
65 70 75 80

Arg Arg Gln Ser Thr Ala Ala Pro Ser Ala Asp Pro Arg Ala Leu Pro
85 90 95

Leu Leu Lys Ala Leu Asn Pro Val Pro Asp Ala Leu Thr Gly Gln Val
100 105 110

Gln Leu Lys Lys Met Lys

115

<210> 613

<211> 50

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 613

Gly Pro Glu Leu Thr Lys Lys Trp Gln Asp Ile Lys Gly Asn Ser Ser
1 5 15

Ser Met Thr Leu Glu Glu Arg Glu Asn His His Gln Glu Val Leu Ile
20 25 30

Gln Arg Ser Leu Cys Leu Leu Cys Arg Leu Thr Leu Arg Gln Met Lys
35 40 45

Val Ser
50

<210> 614
<211> 76
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 614
Gly Asp Arg Ser Arg Ser Thr Met Gly Arg Thr Gln Leu Pro Thr Ile
1 5 10 15
Val Ile Leu Lys Lys Ser Gln Asp Thr Phe Asp Asn Leu Ala Phe Ile
20 25 30
Pro Arg Pro Leu Ile Asn Leu Arg Ser Ile Val Asp Val His Gly Thr
35 40 45
Ser Lys Ser Asn Ser Gly Arg Trp Leu Cys Ile Phe Gly Ile Leu Gln
50 55 60
Arg Lys Lys Asp Val Ile Cys Lys Lys Tyr Thr Leu
65 70 75

<210> 615
<211> 28
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 615
Thr Leu Asn Leu Gln Lys Ala Ala Pro Ser Pro Arg Pro Ala Leu Arg
1 5 10 15
Met Thr Leu Met Cys Thr Leu Ala His Pro Pro Arg
20 25

<210> 616
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 616
Asp Thr Trp Thr Val Lys Trp Arg Met Ser Leu Ile Trp Lys Leu Val
1 5 10 15

<210> 617
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 617

Glu Thr Ser Gln Pro
1 5

<210> 618
<211> 40
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 618
Ala Asn Cys Pro Leu Ala Ala Arg Lys Arg Asn Ser Ser Pro Thr
1 5 15
Arg Trp Lys Ala Gly Gln Ala Pro Ser Met Cys Val His Leu Tyr Leu
20 25 30
Val Val Ser Leu Leu Ala Val His
35 40

<210> 619
<211> 31
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 619
Leu Met Leu Asn Tyr Phe Cys Leu Thr Phe Leu Arg Asn Ile Asn Phe
1 5 15
Met Tyr Ser Glu Tyr Ile Leu His Val Leu Asn Cys Lys Trp Ser
20 25 30

<210> 620
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 620
Val Gln Glu Ser Thr
1 5

<210> 621
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 621
Ser Ser Leu Pro Ala Ser Leu Ile Ala
1 5

351

<210> 622

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 622

Ser Leu Leu Ser Ser Arg Val Ser
1 5

<210> 623

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 623

His Val Tyr Ile Thr Gly Phe Pro Gln Ala Ser Ser Val Ile Ala Cys
1 5 10 15
Gln Val Asp Cys Phe Gly Phe Asn His Val Ile His Gly Thr Asn
20 25 30

<210> 624

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 624

Glu Ser Ala Thr Phe Ile Gly Ile Lys Val Phe Ser Asp Thr Phe Asn
1 5 10 15
Ile Phe Met Glu Thr
20

<210> 625

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 625

Phe Leu Ala Phe Tyr Gln Tyr Val Ile Thr Ala Phe
1 5 10

<210> 626

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 626

353

Ser Gln Thr Leu Leu Asn
1 5

<210> 627
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 627
Ala Ile Lys Leu Met Ser Phe Met
1 5

<210> 628
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 628
Phe Gly Thr Cys Lys
1 5

<210> 629
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 629
Leu Asp Ser Leu Glu Tyr Ser Lys Ser
1 5

<210> 630
<211> 57
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 630
Gly Ser Arg Val Glu Arg Phe Arg Lys Asn Ile Leu Lys Gln Ser Val
1 15
Asn Leu Pro Cys Lys Ile Ala Val Asn Asp Asn Val Tyr Arg Phe Ser
20 30
Val Gln Ile Phe Asn Cys Lys Leu Val Lys Thr Val Thr Phe Leu
35 40 45
Leu Leu Leu Tyr Gly Ile Leu Gln Lys
50 55

```

<210> 631
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 631
Lys Gly Lys Asn Pro Leu
1 5

<210> 632
<211> 51
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 632
Arg Val Ser Ala Ser Gly Pro Ala Leu Leu Tyr Ser Ala Leu Ser Ala
1 5 10 15
Arg Ala Ala Ala Ser Ala Ser Ala Leu Arg Cys Ala Pro Gly Pro
20 25 30
Cys Cys His Gly Leu Pro Pro Ala Lys Pro Ala Glu Ala Ser Glu Pro
35 40 45
Leu Arg Arg
50

<210> 633
<211> 45
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 633
Arg Gln Pro Ala Val Pro Arg Ala Met Glu Pro Gly Thr Glu Ala Gln
1 5 10 15
Ser Arg Arg Gln Ala Leu Glu Ala Arg Arg Arg Gly Gly Arg Ala
20 25 30
Pro Arg Arg Arg Ala Gln Thr Arg Glu Leu Tyr His Ser
35 40 45

<210> 634
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 634
Thr Pro Phe Gln Met Leu

```

(180)

357

1 5

<210> 635
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 635
Leu Gly Lys Cys Ser
1 5

<210> 636
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 636
Asn Glu Asp Gln Ser
1 5

<210> 637
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 637
Gln Arg Asn Gly Lys Ile
1 5

<210> 638
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 638
Lys Glu Thr Pro His Gln
1 5

<210> 639
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 639
Leu Trp Lys Arg Glu Lys Ile Ile Arg Lys Phe

360

359

10

5

1

<210> 640
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 640
Phe Lys Gly Val Tyr Val Tyr Cys Ala Gly
1 5 10

<210> 641
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 641
Lys Cys Pro Asn Glu Glu Thr Glu Ala Asp Gln Leu Trp Glu Glu His
1 5 15
Asn Cys Leu Arg Ser Leu Tyr
20

<210> 642
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 642
Arg Ser Pro Lys Thr Pro Ser Thr Thr Trp His Ser Ser Gln Asp Pro
1 5 15

<210> 643
<211> 26
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 643
Ser Thr Phe Met Gly Pro Ala Asn Gln Thr Leu Glu Gly Gly Ser Ala
1 5 15
Phe Leu Gly Ser Ser Ser Gly Arg Arg Met
20 25

<210> 644
<211> 9
<212> PRT

361

362

<213> Homo sapiens

<400> 644

Phe Ala Arg Asn Thr Pro Cys Arg Pro

1

5

<210> 645

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 645

Ile Cys Arg Lys Gln Leu Arg Ala Pro Asp Gln Leu Ser Gly

1

5

10

<210> 646

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 646

Cys Val Leu Trp His Thr His Gln Gly Glu Thr His Gly Gln Ser Ser

1

5

10

15

Gly Gly

<210> 647

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 647

Phe Gly Ser Leu Phe Asn

1

5

<210> 648

<211> 45

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 648

Thr Leu Glu Arg Leu Leu Ser His Glu Leu Thr Ala Pro Trp Arg Pro

1

5

10

15

Gly Arg Glu Thr Ala Pro Pro Arg Leu Gly Gly Arg Leu Ala Arg His

20

25

30

35

Gln Ala Cys Val Cys Thr Cys Thr Trp Trp Phe Leu Cys

35

40

45

45

<210> 649
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 649
 Gln Ser Ile Ser Ser Cys
 1 5

<210> 650
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 650
 Ile Ile Phe Ala Leu Leu Ser
 1 5

<210> 651
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 651
 Glu Thr Leu Ile Leu Cys Ile Val Ser Ile Phe Cys Met Phe
 1 5 10

<210> 652
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 652
 Ile Val Asn Gly Ala Lys Ser Lys Lys Val Leu Glu Ala Leu Phe Gln
 1 5 10 15
 Arg Ala

<210> 653
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 653
 Leu Arg Asn Pro Cys Cys Pro Pro Gly

1 5

<210> 654
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 654
Ala Asp Thr Ser Thr
1 5

<210> 655
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 655
Leu Val Phe His Arg His Leu Gln Leu Leu Leu Val Arg Trp Thr Val
1 5 15
Leu Asp Leu Thr Met
20

<210> 656
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 656
Ser Met Gly Pro Ile Glu Ser Gln Leu Leu Leu
1 5 10

<210> 657
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 657
Ala Ser Lys Tyr Ser Gln Thr Pro Leu Ile Ser Leu Trp Lys Leu Asn
1 5 15
Phe Trp Pro Phe Ile Asn Met Ser
20

<210> 658
<211> 8
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 658

Gln His Ser Glu Val Arg His Cys
1 5

<210> 659

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 659

Ile Glu Leu Leu Asn
1 5

<210> 660

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 660

Val Leu Cys Lys Leu Tyr Gly Leu Asn Leu Val Leu Val Asn Ser Thr
1 5 10 15
Ser

<210> 661

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 661

Asn Thr Pro Arg Val Arg Ala Ala Glu Trp Ser Asp Leu Glu Arg Thr
1 5 10 15
Phe

<210> 662

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 662

Asn Asn Gln Leu Ile Tyr His Val Lys Leu Leu
1 5 10

<210> 663

369

370

<211> 39
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 663
 Met Ile Met Cys Thr Asp Phe Leu Phe Lys Tyr Ser Ile Val Asn Phe
 1 5 10 15
 Leu Leu Arg Leu Leu Arg Phe Tyr Cys Phe Cys Met Gly Tyr Cys Lys
 20 25 30
 Asn Lys Lys Glu Arg Thr Leu
 35

<210> 664
 <211> 304
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 664
 Gly Phe Leu Pro Gln Ala Leu Pro Cys Ser Thr Leu Arg Ser Leu Pro
 1 5 10 15
 Ala Pro Pro Pro Gln Pro Arg Pro Cys Ala Ala Arg Pro Ala Arg
 20 25 30
 Ala Ala Met Ala Cys Arg Pro Arg Ser Pro Pro Arg His Gln Ser Arg
 35 40 45
 Cys Asp Gly Asp Ala Ser Pro Ser Pro Ala Arg Trp Ser Leu Gly
 50 55 60
 Arg Lys Arg Arg Ala Asp Gly Arg Arg Trp Arg Pro Glu Asp Ala Glu
 65 70 75 80
 Glu Ala Glu His Arg Gly Ala Glu Arg Arg Pro Glu Ser Phe Thr Thr
 85 90 95
 Pro Glu Gly Pro Lys Pro Arg Ser Arg Cys Ser Asp Trp Ala Ser Ala
 100 105 110
 Val Glu Glu Asp Glu Met Arg Thr Arg Val Asn Lys Glu Met Ala Arg
 115 120 125
 Tyr Lys Arg Lys Leu Leu Ile Asn Asp Phe Gly Arg Glu Arg Lys Ser
 130 135 140
 Ser Ser Gly Ser Ser Asp Ser Lys Glu Ser Met Ser Thr Val Pro Ala
 145 150 155 160
 Asp Phe Glu Thr Asp Glu Ser Val Leu Met Arg Arg Gln Lys Gln Ile
 165 170 175
 Asn Tyr Gly Lys Asn Thr Ile Ala Tyr Asp Arg Tyr Ile Lys Glu Val
 180 185 190
 Pro Arg His Leu Arg Gln Pro Gly Ile His Pro Lys Thr Pro Asn Lys
 195 200 205
 Phe Lys Lys Tyr Ser Arg Arg Ser Trp Asp Gln Gln Ile Lys Leu Trp
 210 215 220
 Lys Val Ala Leu His Phe Trp Asp Pro Pro Ala Glu Glu Gly Cys Asp
 225 230 235 240
 Leu Gln Glu Ile His Pro Val Asp Leu Glu Ser Ala Glu Ser Ser Ser

371

372

Glu Pro Gln Thr Ser Ser Gln Asp Asp Phe Asp Val Tyr Ser Gly Thr 245 255
 260 265 270
 Pro Thr Lys Val Arg His Met Asp Ser Gln Val Glu Asp Glu Phe Asp 275 280 285
 Leu Glu Ala Cys Leu Thr Glu Pro Leu Arg Asp Phe Ser Ala Met Ser 290 295 300

<210> 665

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 665

Leu Pro Pro Gly Gly Gln Glu Glu Lys Gln Leu Leu Pro Asp 1 5 10

<210> 666

<211> 38

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 666

Val Glu Gly Trp Pro Gly Thr Lys His Val Cys Ala Leu Val Pro Gly 1 5 15
 Gly Phe Ser Val Ser Ser Pro Leu Ala His Ala Glu Leu Phe Leu Pro 20 25 30
 Tyr Phe Leu Lys Lys His 35

<210> 667

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 667

Val Tyr Phe Ala Cys Phe Lys Leu 1 5

<210> 668

<211> 51

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 668

Met Glu Leu Ser Pro Arg Lys Tyr Leu Lys Leu Ser Ser Ser Glu Leu

373

374

1 5 10 15
 Asn Cys Val Ile Pro Val Val Leu Gln Gly Lys Leu Thr Arg Leu His
 20 30
 Asn Trp Phe Ser Thr Gly Ile Phe Ser Tyr Cys Leu Ser Gly Gly Leu
 35 40 45
 Phe Trp Ile
 50

<210> 669

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 669

Pro Cys Asn Pro Trp Asp Gln Leu Arg Val Ser Tyr Phe Tyr Arg His
 1 5 10 15

Gln Ser Ile Leu Arg His Leu
 20

<210> 670

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 670

Tyr Leu Tyr Gly Asn Leu Ile Phe Gly Leu Leu Ser Ile Cys His Asn
 1 5 10 15

Ser Ile Leu Lys Ser Asp Ile Val Lys Leu Ser Tyr
 20 25

<210> 671

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 671

Thr Asn Glu Phe Tyr Val Ser Tyr Met Val Leu Ile Trp Tyr Leu
 1 5 10 15

<210> 672

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 672

Ile Ala Leu Val Arg Leu Phe Arg Ile Leu Gln Glu Leu Gly Gln Gln

376

375

15

10

5

1

Ser Gly Ala Ile
20

<210> 673

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 673

Lys Glu His Phe Lys Thr Ile Ser
1 5

<210> 674

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 674

Cys Val Gln Ile Phe Cys Ser Asn Ile Gln Leu
1 5 10

<210> 675

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 675

Asp Cys Tyr Val Ser Ile Ala Phe Val Trp Asp Ile Ala Lys Ile Lys
1 5 15

Arg Lys Glu Pro Ser
20

<210> 676

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 676

Arg Ser Phe Tyr Lys Ile Arg Glu Ala Ser Ser Met Val Ile Gly Arg
1 5 10 15

Asn Phe Ser Asp Leu Asn Gln Val Leu Met Leu Lys Trp Lys Ile Leu
20 25 30

Phe Lys Ala Cys Ile Phe Lys Glu Tyr Leu
35 40

377

378

<210> 677
 <211> 143
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 677
 Thr Phe Leu Ser Gly Ile Phe Leu Phe Leu Leu Asn Thr Ser Phe Phe
 1 5 15
 Asp Leu Lys Met Leu Ala Ser Glu Cys Leu Thr Asn Leu Cys Phe Cys
 20 25 30
 Pro Phe Gln Leu Ser Leu Ser Pro Val His Gln Phe Leu Ser Pro Val
 35 40 45
 Leu Leu Arg Val Lys Lys Lys Leu Asn Cys Pro Asn Gln Arg Lys
 50 55 60
 Thr Asp Val Ser Cys Ala Glu Arg Lys Leu Val Leu Gln Gly Leu Thr
 65 70 75 80
 Ala Asp Val Glu Ile Cys Phe Val Asp Phe Thr Val Thr Leu Thr Ser
 85 90 95
 Thr Thr Val Arg Met Ile Thr Lys Gln Lys Leu Gln Gln Lys Ser Glu
 100 105 110
 Lys Arg Ile Gln Leu Leu Trp Leu Lys Lys Phe Arg Glu Tyr Lys Leu
 115 120 125
 Leu Leu Val Lys Arg Leu Lys Leu Cys Phe Tyr Phe Asn Ile Ser
 130 135 140

<210> 678
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 678
 Glu Asn Ile Lys Glu Gln Met His Gly His Phe Ser Leu Met Phe Ser
 1 5 10 15
 Arg Val Leu His Tyr Thr Cys Leu Ser Tyr Asn
 20 25

<210> 679
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 679
 Tyr Phe Arg Met Phe Gly Cys Leu Leu Gln Ala Glu Leu Asp Arg Tyr
 1 5 10 15
 Ser Pro Thr Asn Val Tyr Ala Leu Pro
 20 25

<210> 680
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 680
 Lys Lys Lys Leu Asp Glu Asn Leu His Ser Lys Val Lys His Thr Asp Asn
 1
 Arg Asn Lys Met 20
 10
 15

<210> 681
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 681
Phe Pro Cys Ala Lys Gln Asn Lys
1 5

<210> 682
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 682
Asn Leu Cys Met Phe Ala Ala Tyr Leu Pro Phe Gly Asn Val Ile Lys
1 1 5 10 15
Val

<210> 683
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 683

Ser	Leu	Ala	Ser	Val	Met	Cys	Leu	Tyr	Phe	Phe	Lys	Met	Val	His	Gln
1					5				10					15	
Lys	Arg	Thr	Gly	Ser	Leu	Leu	Leu	Pro							
			20					25							

<210> 684
<211> 40
<212> PRT
<213> Homo sapiens

381

382

<400> 684
Leu Asn Phe Thr Leu Phe Asn Phe Thr Thr Tyr Ser Leu Glu Ala Gly
1 5 15
Arg Asn Ala His Lys Lys Glu Asp Gln Thr Phe Phe Pro Val Lys Pro Val
20 25 30
Phe Gly Ala Ile Tyr Lys Pro Gly
35 40

<210> 685
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 685
Ile Gly His Leu Lys Leu Ser Asn Lys Thr Phe Cys Glu Arg
1 5 10

<210> 686
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 686
Thr Ser Lys Leu Val Ile Ser Lys Thr Thr Ile Lys Pro Thr Thr Gly Ser
1 5 10 15

<210> 687
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 687
Ser Leu Leu Tyr Trp Pro Ala Pro Glu Asp Val Cys Ile Thr His Cys
1 5 10 15

<210> 688
<211> 30
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 688
Lys Cys Val Ala Gln Asn Cys Thr Arg Ile Asn Leu Phe Thr Arg Arg
1 5 10 15
Asn Leu Asn Ser Thr Phe Gly Phe His Ile Gln Gln Leu Tyr
20 25 30

<210> 689	
<211> 7	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 689	
Ile Leu Ser Cys Lys Gly Ile	5
1	
<210> 690	
<211> 21	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 690	
Ile Ile Phe His Val His Leu Leu Ser Asn Val Leu Val Gln Glu Arg	15
1	
Met Phe Lys Ala Phe	20
<210> 691	
<211> 43	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 691	
Lys Thr Ser Val Leu Asn Val Thr Val Pro Phe Cys Met Glu Asn His	15
1	
Asn Gln His Gly Cys Ser Arg Leu Leu Ser Gly Ile Gln Arg His Leu	30
20	
Gln Arg Ala Ala Leu Ser Tyr Cys Thr Trp Val	40
35	
<210> 692	
<211> 21	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 692	
Asp Ser Ser Val Leu Gly Cys Ile Ala Trp Ala Ala Leu Ser Thr Ala	15
1	
Leu Tyr Asn Asn Asn	20

386

385

<210> 693
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 693
Lys Arg Gln Tyr Thr Ser Leu Met Leu Val Trp
1 5 10

<210> 694
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 694
Ser Leu Leu Cys Tyr Asn Gly Arg Phe Phe Val Met Tyr Glu Thr Cys
1 5 10 15
Val Phe Tyr Ile
20

<210> 695
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 695
Met Ser Ile Val Ser Val Val Val Met Pro Val Phe Ile Cys Lys
1 5 10 15

<210> 696
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 696
Leu Ser Met Tyr Thr Arg His Tyr Phe
1 5

<210> 697
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 697
Phe Ile Ala Met Phe Ser Pro Ser Phe Tyr Phe Tyr Ser
1 5 10

<210> 698
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 698
Ser Ile Gln Phe Cys Phe Gln Phe Tyr Val Pro
1 5 10

<210> 699
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 699
Val Arg Pro Ala Asp Val Tyr Arg
1 5

<210> 700
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 700
Phe Ile Phe Met Tyr Cys Thr
1 5

<210> 701
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 701
Ser Cys Tyr Ser Ala Leu Met Leu Tyr Cys Ile Met
1 5 10

<210> 702
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 702
Ile Ile Lys Ala Met Tyr Arg Gly Lys
1 5

<210> 703
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 703
Asp Leu Phe Thr Lys Leu Glu Lys Gln Val Val Trp
1 5 10

<210> 704
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 704
Leu Ala Gly Ile Ser Gln Ile
1 5

<210> 705
<211> 26
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 705
Asn Gly Arg Phe Cys Leu Lys Leu Val Phe Ser Arg Asn Thr Tyr Lys
1 5 10 15
His Phe Tyr Gln Ala Ser Ser Cys Phe Ser
20 25

<210> 706
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 706
Ile Leu Pro Phe Leu Thr
1 5

<210> 707
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 707

391

Gln Ile Cys Val Phe Val Leu Phe Ser Cys His Ser Ala Gln Ser Ile
 1 5 15
 Ser Phe Ser Ala Gln Tyr Phe Ser Glu
 20 25

<210> 708
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 708
 Ile Ala Gln Thr Lys Glu Lys Gln Met Phe His Val Gln Lys Glu Ser
 1 5 15
 Trp Ser Tyr Arg Val
 20

<210> 709
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 709
 Leu Pro Met Trp Lys Phe Val Leu Trp Thr Ser Pro Leu Leu
 1 5 10

<210> 710
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 710
 Gln Ala Gln Leu Ser Val
 1 5

<210> 711
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 711
 Leu Gln Ser Arg Ser Cys Ser Lys Asn Gln Lys Arg Glu Ser Ser Cys
 1 5 15
 Cys Gly

<210> 712

392

394

393

<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 712
Lys Asn Ser Glu Asn Ile Asn Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 713
<211> 22
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 713
Asn Phe Val Phe Ile Leu Ile Tyr Arg Arg Lys Thr Leu Lys Ser Arg
1 5 10 15
Cys Met Ala Ile Phe Leu
20

<210> 714
<211> 51
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 714
Cys Ser Pro Glu Phe Tyr Ile Thr Leu Val Cys Leu Ile Ile Asp Ile
1 5 10 15
Leu Gly Cys Leu Gly Val Cys Tyr Arg Gln Asn Trp Ile Asp Thr Ala
20 25 30
Leu Gln Met Tyr Met Pro Ser Pro Glu Lys Asn Trp Met Lys Ile Cys
35 40 45
Thr Ala Lys
50

<210> 715
<211> 32
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 715
Asn Thr Gln Ile Ile Gly Thr Lys Cys Ser Ser His Val Pro Asn Lys
1 5 10 15
Ile Asn Glu Ile Ser Ala Cys Leu Gln His Ile Cys Leu Leu Gly Met
20 25 30

<210> 716

396

395

<211> 30
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 716
Ser Arg Tyr Asn Leu Trp Leu Val Leu Cys Ala Cys Ile Phe Leu Lys
1 5 10 15
Trp Tyr Thr Arg Lys Gly Leu Ala Val Tyr Phe Tyr His Ser
20 25 30

<210> 717
<211> 27
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 717
Thr Ser Pro Ser Leu Ile Ser Gln His Ile Leu Trp Lys Gln Glu Glu
1 5 10 15
Met Leu Ile Lys Arg Ile Arg Pro Ser Phe Pro
20 25

<210> 718
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 718
Asn Gln Tyr Leu Ala Pro Tyr Ile Ser Leu Val Lys Leu Val Ile
1 5 10 15

<210> 719
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 719
Ser Cys Gln Ile Arg His Ser Val Lys Gly Lys His Arg Asn Trp Leu
1 5 10 15

<210> 720
<211> 34
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 720
Val Lys Pro Ser Ser Gln Gln Gln Gly Leu Glu Ile Thr Phe Glu Ala

(200)

397

398

1 Tyr Cys Thr Gly Leu His Gln Lys Met Ser Ala Leu Ile Ala Lys
20 15 30

Asn Val

<210> 721
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 721
His Arg Thr Ala Leu Gly Leu Ile Cys Leu Gln Glu Ile
1 5 10

<210> 722
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 722
Thr Leu Arg Leu Val Phe Thr Tyr Ser Ser Ile Glu
1 5 10

<210> 723
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 723
His Ala Ser Glu Phe
1 5

<210> 724
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 724
Val Ala Lys Val Ser Glu
1 5

<210> 725
<211> 27
<212> PRT
<213> Homo sapiens

399

400

<400> 725
Phe Phe Met Cys Ile Phe Cys Arg Met Phe Trp Phe Lys Lys Glu Cys
1 5 10 15
Leu Lys Leu Phe Lys Arg Leu Gln Phe Leu Met
20 25

<210> 726
<211> 65
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 726
Leu Tyr Pro Ser Ala Trp Lys Ile Ile Thr Asn Met Ala Ala Val Asp
1 5 10 15
Phe Leu Val Val Ser Ser Ala Thr Cys Arg Gly Leu Leu Tyr His Ile
20 25 30
Val Leu Gly Cys Arg Thr Leu Val Phe Leu Gly Val Leu His Gly Leu
35 40 45
His Tyr Leu Gln His Cys Thr Ile Thr Thr Arg Lys Gly Ser Ile Leu
50 55 60
His
65

<210> 727
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 727
Cys Leu Ser Gly Asn Asn His Phe Cys Val Ile Met Glu Gly Phe Leu
1 5 10 15

<210> 728
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 728
Cys Met Lys Leu Val Phe Phe Ile Tyr Lys
1 5 10

<210> 729
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

401

<400> 729
Cys Leu Phe Ser Ser Val Asn Ser
1 5

<210> 730
<211> 59
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 730
Val Cys Thr Arg Gly Thr Thr Ser Asp Leu Leu Gln Cys Ser Val Leu
1 5 10 15
Val Phe Thr Phe Ile Leu Lys Ala Phe Ser Phe Ala Phe Asn Phe Met
20 25 30
Tyr Leu Ser Ser Glu Leu Asp Leu Met Cys Thr Asp Ser Ser Tyr
35 40 45
Leu Cys Ile Ala His Asn His Ala Ile Gln His
50 55

<210> 731
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 731
Cys Tyr Ile Val Leu Cys Lys
1 5

<210> 732
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 732
Lys Pro Cys Thr Glu Gly
1 5

<210> 733
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 733
Ile Phe Leu Gln Asn
1 5

403

404

<210> 734
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 734
 Tyr Gly Asp Trp Gln Glu Phe Leu Arg Phe Glu Ser Ser Asp Val
 1 5 15
 Lys Met Glu Asp Ser Val
 20

<210> 735
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 735
 Ser Leu Tyr Phe Gln Gly Ile Leu Ile Asn Ile Phe Ile Arg His Leu
 1 5 10 15
 Pro Val Ser Leu Lys Tyr Phe Leu Phe
 20 25

<210> 736
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 736
 Leu Lys Asn Val Ser Gln
 1 5

<210> 737
 <211> 102
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 737
 Met Leu Asp Lys Phe Val Phe Leu Ser Phe Ser Val Val Thr Gln Pro
 1 5 10 15
 Ser Pro Ser Val Ser Gln Pro Ser Thr Ser Gln Ser Glu Glu Lys Ala
 20 30
 Pro Glu Leu Pro Lys Pro Lys Lys Asn Arg Cys Phe Met Cys Arg Lys
 35 40 45
 Lys Val Gly Leu Thr Gly Phe Asp Cys Arg Cys Gly Asn Leu Phe Cys
 50 55 60

405

406

Gly Leu His Arg Tyr Ser Asp Lys His Asn Cys Pro Tyr Asp Tyr Lys
65 70 80

Ala Glu Ala Ala Lys Ile Arg Lys Glu Asn Pro Val Val Ala
85 90 95

Glu Lys Ile Gln Arg Ile
100

<210> 738

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 738

Ile Thr Ser Cys Glu Glu Thr Glu Thr Leu Phe Leu Phe
1 5 10

<210> 739

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 739

Tyr Ile Val Gly Lys His
1 5

<210> 740

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 740

Arg Ala Asp Ala Trp Pro Phe Phe Phe Asp Val Leu Gln Ser Phe Thr
1 5 10 15

Leu His Leu Ser Val Leu
20

<210> 741

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 741

Asp Val Trp Val Phe Val Thr Gly Arg Ile Gly
1 5 10

407

408

<210> 742
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 742
Ile Gln Pro Tyr Lys Cys Ile Cys Pro Pro Leu Lys Lys Ile Gly
1 5 10 15

<210> 743
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 743
Lys Ser Ala Gln Gln Ser Glu Thr His Arg
1 5 10

<210> 744
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 744
Glu Gln Asn Val Val Pro Met Cys Gln Thr Lys
1 5 10

<210> 745
<211> 22
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 745
Met Lys Ser Leu His Val Cys Ser Ile Ser Ala Phe Trp Glu Cys Asn
1 5 10 15
Gln Gly Ile Ile Phe Gly
20

<210> 746
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 746
Cys Tyr Val Pro Val Phe Phe

410

409

1 5

<210> 747
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 747
Asn Gly Thr Pro Glu Lys Asp Trp Gln Ser Thr Ser Thr Ile Val Lys
1 5 15
Leu His Pro Leu
20

<210> 748
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 748
Phe His Asn Ile Phe Phe Gly Ser Arg Lys Lys Cys Ser
1 5 10

<210> 749
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 749
Arg Gly Ser Asp Leu Ser Arg Glu Thr Ser Ile Trp Arg His Ile
1 5 10 15

<210> 750
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 750
Ala Trp Leu Asn Trp Ser Ser Lys Ala Val Lys
1 5 10

<210> 751
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

(207)

411

<400> 751

Lys Val Asn Ile Glu Thr Gly Tyr Lys
1 5

<210> 752

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 752

Asn His Gln Ala Asn Asn Arg Val Leu Arg
1 5 10

<210> 753

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 753

Pro Leu Lys Leu Ile Val Leu Ala Cys Thr Arg Arg Cys Leu His Tyr
1 5 10 15Ser Leu Leu Lys Met Cys Ser Thr Glu Leu His
20 25

<210> 754

<211> 51

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 754

Phe Val Tyr Lys Lys Lys Phe Lys Leu Tyr Val Trp Phe Ser His Thr
1 5 10 15Ala Ala Leu Leu Asn Asn Met His Leu Asn Phe Lys Leu Gln Arg Tyr
20 25 30Leu Asn Asn Phe Ser Cys Ala Ser Phe Val Glu Cys Phe Gly Ser Arg
35 40 45Lys Asn Val
50

<210> 755

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 755

413

Ser Phe Leu Lys Asp Phe Ser Ser
1 5

<210> 756
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 756
Cys Asn Cys Thr Leu Leu His Gly Lys Ser
1 5 10

<210> 757
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 757
Pro Thr Trp Leu Gln
1 5

<210> 758
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 758
Trp Tyr Pro Ala Pro Leu Ala Glu Gly Cys Phe Ile Ile Leu Tyr Leu
1 5 10 15
Gly Val Gly Leu
20

<210> 759
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 759
Cys Ser Trp Val Tyr Cys Met Gly Cys Ile Ile Tyr Ser Ile Val Gln
1 5 10 15

<210> 760
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

415

416

<400> 760
Gln Leu Glu Lys Ala Val Tyr Phe Thr Asp Ala Cys Leu Val Ile Ile
1 5 10 15
Thr Ser Val Leu
20

<210> 761
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 761
Trp Lys Val Phe Cys Asp Val
1 5

<210> 762
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 762
Asn Leu Cys Phe Leu Tyr Ile Asn Glu Tyr Ser
1 5 10

<210> 763
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 763
Cys Cys Gly Asn Ala Cys Phe His Leu
1 5

<210> 764
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 764
Ile Val Lys Tyr Val His Glu Ala Leu Leu Ile Tyr Cys Asn Val
1 5 10 15
Gln Ser

<210> 765

417

418

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 765

Phe Leu Leu Leu Phe Leu Lys His Ser Val Leu Leu Ser Ile Leu Cys
 1 5 10 15

Thr Leu Val Leu Ser
 20

<210> 766

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 766

Thr Cys Arg Cys Val Gln Ile Val His Ile Tyr Val Leu His Ile Ile
 1 5 10 15

Met Leu Phe Ser Ile Asp Ala Ile Leu Tyr Tyr Val Asn Asn Lys Ser
 20 25 30

His Val Gln Arg Glu
 35

<210> 767

<211> 4948

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 767

gtccgaccgc gctcgccctc ctgacgccc cgccccggcc ccattggacgc cctgtgcggt 60
 tccggggagc tcggctccaa gttctgggac tccaaacctgt ctgtgcacac agaaaaacccg 120
 gacctcaatc cctgcttcca gaactccctg ctggccctggg tggcccgcac ctacctgtgg 180
 gtcgcccctgc cctgtactt gctctacctg cggcaccatt gtcgtggcta catcatctc 240
 tcccacctgt ccaagctcaa gatgtccctg ggtgtcctgc tgtgtgtcgt ctctgggccc 300
 gacctttttt actccttcca tggccttggtc catggccggg cccctgcccc tgttttcttt 360
 gtacccccct tgggtggggg ggtcaccatg cctgtggcca cctgtgat acagtatgag 420
 cggctgcagg gcgtacagtc ttccgggggtc ctcatattct tctggttctt gtgtgtggtc 480
 tgcgcccacg tcccattccg ctccaagatc ctttttagcca aggcagagagg tgagatctca 540
 gaccccttcc gcttcaccac cttctacatc cactttgccc tggtaactctc tgcctcatc 600
 ttggcctgct tcaggagagaa acctccattt ttctccgcaa agaattgtcga ccctaacc 660
 taccctgaga ccagcgtgg cttctctcc cgcctgtttt tctggtgggt cacaagatg 720
 gccatctatg gctaccggca tcccctggag gagaaggacc tctgttccct aaaggaaagag 780
 gacagatccc agatggtggt gcagcagctg ctggaggcat ggaggaaagca ggaaaagcag 840
 acggcacgac acaaggcttc agcagcaact gggaataatg cctccggcga ggacgaggtg 900
 ctgctgggtg cccggccccag gccccggaag cctctcttcc tgaaggccct gctggccacc 960
 ttccggctcca gcttctcat cagtgcctgc ttcaagctta tccaggacct gctctcctc 1020
 atcaatccac agctgctcag catcctgac aggtttatct ccaaccccat ggccccctcc 1080
 tgggtggggct tcctgggtggc tgggctgatg ttctgtgct ccattgatga gtgcgtgatc 1140

419

420

ttacaacact attaccacta catctttgtg actgggggtga agtttcgtac tgggatcatg 1200
 ggtgtcatct acaggaaaggc tctggttatc accaactcag tcaaacgtgc gtccactgtg 1260
 ggggaaattg tcaacctcat gtcagtggat gccacgctt tcatggacct tgcccccttc 1320
 ctcaatctgc tgtgggtcag acccctgcag atcatcttgg cgtactactt cctctggcag 1380
 aacctaggtc ccttgtcctt ggttgagtc ggtttcatgg tcttctgat tccactcaac 1440
 ggagctgtgg ccgtgaagat gcgcgccttc caggtaaacg aaatgaaatt gaaggactcg 1500
 cgcatcaagc tgatgagtga gatactgaac ggcataaagg gtgagctcca gctgtgcgc 1560
 gagcccaagt tccatgaagca ggtggaggggc atcaggcagg ttccctgggtg 1620
 acggcggcct acctccacac cacaaccacc ttacactgga tgtgcagccc ctccctgggtg 1680
 accctgatca cctctgggtt gtactgtgtt gtggacccaa ttccctcaa catgctgccc 1740
 aaggcctttt ggtctgtgtc cttgtttaat atcttaagac tccccctca catgctgccc 1800
 cagttaatca gcaacctgac tcaggccagt ggtgtcttga aacggatcca gcaattccctg 1860
 agccaagagg aacttgacc ccagagtgtg gaaagaaaga ccatctccc aggtatgccc 1920
 atcaccatag acagtggcac cttcacctgg gccacaggac tgccccccac tctgcacagc 1980
 cttagacatcc aggtcccgaa aggggcactg gtggccgttg gggcctgtggg 2040
 agtccctccc tgggtgtctg cctgttggga gagtgggaga tccagaactg cactcttcag 2100
 atgaagggct ccgtggccta tgtgtccccag caggcatgga agctagaagg caaagtgcac 2160
 gaaaacgtgc ttttcggcaa agccctgaac cccaagcgt cctgttgggg agctagaagg 2220
 tgtgcttggc tagctgacct gtagatgctg cctgttgggg ccactgtccc tcatgtggcc 2280
 aagggcatta acctgtctgg gggccagcgg cagcgggtca gctggctcg agctgtttac 2340
 agtgcctgg atattttct gctggatgac caactgtccc gggtaggact tcatgtggcc 2400
 aagcacatct ttgaccactg catcggggca gaaggcgtgc tggcaggcaa gacgcgagt 2460
 ctggtgacgc acggcattag ctctctgccc cagacagact tcatcattgt gctagctgat 2520
 ggacagggtg ctgagatggg cccgtaccca gccctgtgc agcgcaacgg ctcccttgcc 2580
 aactttctct gcaactatgc ccccgatgag gaccaagggc acctggaggc cagctggacc 2640
 gcgttgggag gtgcagagg taaggaggca ctgctgattg aagacacact cagcaaccac 2700
 acggatctga cagacaatga tccagtcacc tatgtgtcc agaaagcagt tatgagacag 2760
 ctgagtgcct tgtcctcaga tggggaggga caggggtcgg cgtgtacccc gagggcacctg 2820
 ggtccatcag agaaggtgca ggtgacagag cgaaaggcag atggggcact gaccaggag 2880
 gagaaagcag ccattggcac tgtggagctc agtgtgtttt gggattatgc caaggccgtg 2940
 gggctctgta ccacgctggc catctgtctc ctgtatgtgg gtcaaatgc ggcctgcccatt 3000
 ggagccaatg tgggctcag gctctatgct aatgatgcca tggcagacag tagacagaac 3060
 aacacttccc tgaggctggg cgtctatgct gctttaggaa ttctgcaagg gttcttgggtg 3120
 atgctggcag ccattggccat ggacgagggt ggcatccagg ctgcccgtgt gttgcaccag 3180
 gcactgtgc acaacaagat acgctcggca cagtccttct ttgacaccac acctcaggc 3240
 cgcactctga actgcttct caaggacatc tatgtgttg atgaggttct gggccctgtc 3300
 atcctcatgc tgcctaattc ctcttcaac gccatctcca tcttgggtt catcatggcc 3360
 agcacgcgc tcttactgt ggtcactctg cccctggctg tgtctctac cttagtgcag 3420
 cgcttctatg cagccacatc acggcaactg aagcggctgg aatcagtcag ccgctcacct 3480
 atctactccc acttttcgga gacagtgcct ggtgccagtg tcatccgggc ctacaaccgc 3540
 agccgggatt ttgagatcat cagtatact aaggtggatg ccaaccaggag aagctgctac 3600
 ccctacatca tctccaaccg gtagctgagc atcggagtgg agttcgtggg gaactgcgtg 3660
 ggtccttttg ctgcactatt tgcctcactc ggcgtcactc ggcgtgagga gggcctgggtg 3720
 atgtcagatt tgggaatctaa catcgtggct gtaggagagg tcaaggagat ctccaagaca 3780
 gagacagagg cgcctggggg ggtggagggc agccgcctc ccgaagggtt gggccacgt 3900
 ggggaggttg agttccggaa ttatttctgt cgtaccggc cggccctaga cctgggtgctg 3960
 agagaccctga gtctgcatgt gcacgggtggc gagaagggtg ggcactggg ccgcactggg 4020
 gctggcaagt cttccatgac ccttgcctg ttccgcatcc tggaggcggc aaagggtgaa 4080
 atccgcattg atggccctcaa tgtggcagac atcggccctc atgacctgctg 4140

421

422

accatcatcc cgcaggaccc catcctgttc tcggggaccc tgcgcatgaa cctggacccc 4200
 ttccgcagct actcaggagga ggacatttgg tgggctttgg agctgtccca cctgcacacg 4260
 tttgtgagct ccagccggc aggcctggac ttccagtgtc cagaggggcgg ggagaatctc 4320
 agcgtgggcc agaggcagct cgtgtccctg gcccgagccc tgctccgcaa gagccgcac 4380
 ctggtttttag acgaggccac agctgccatc gacctggaga ctgacaaacct catccaggct 4440
 accatccgca ccagtttga tacctgcact gtccctgacca tcgcacaccc gcttaacact 4500
 atcatggact acaccagggt cctggctcctg gacaaaggag tagtagctga attgattct 4560
 ccagccaacc tcattgcagc tagaggcacc ttctacggga tggccagaga tgcctggact 4620
 gcctaaaata tattcctgag atttcctctt ggcctttcct gggttttcac aggaaggaaa 4680
 tgacacccaa tatgtccgca gaatggactt gctgcataac actgggggca ccttaagatt 4740
 ttgcacctgt aaagtccctt acagggtaac gtgtctgaat gcttttagat aggaatgat 4800
 ccccaagtgg tgaatgacac gcctaaggtc acagctagtt tgagccagtt agactagtc 4860
 ccggtctccc gattcccaac tgagtgttat ttgcacactg cactgttttc aaataacgat 4920
 tttatgaaat gaaaaaaaaa

<210> 768

<211> 3648

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 768

aaaagagaca ttgtaatgag gcacaccact aaagtggaga tgcccaatta aaaccagtgt 60
 aatataggat aagaaaatct gatttttcaa aaaagatact ctacataaag aatccttcat 120
 ataaaaagtt ctttcttgta gtacatttaa agttttaatt cactcatgta taactggag 180
 ttcccttgag cccttttttag gcaggggaggc atgtctgtca tctagcgtgt ggcccagtaa 240
 gtgattatata cattggaatc agtttttcag ttttttaaaa taaattctat gccataagaa 300
 taaaagataa agagcaaaat taatgttaac ttttttttag ttattatac tatgtcaaca 360
 agtgtttatt aatacctatt atgggaaagt cactgtgggt ggcattgaaa attacatcat 420
 ctttaaaagca gtatttgtcc ccagatggac tcatacactag caaagactag gtccattgga 480
 aggcataggg tgagagaaatg ggaagatgga gtggaggcgg gtgtttaaag tgcgtgtcagt 540
 gagtgttttt gtctacttga ataagtgtcc atgtttgggg gcataattgtg ttccataaga 600
 agtgaagggt atttgcaaaag taagctacaa atgacccata aatctgttaa caacagtcct 660
 taatatgcaa agatgaaaac caagcattac tgctacccaa agggaactgg tgcctgggtga 720
 tgtgcagatg gggctgttgg ttaagagagc tattacaggt ttctctctt aggtttcata 780
 ggaggtagtt actgagatga gattgtttta tctttttgaa tacagatctc ttgtcttgag 840
 ttagttctga ggatggagt aataaaggag tttttgtttt tttgtttgtt ttgtttgttt 900
 tggctcctta gtaatactcc tctgacattt atttctatta ttctcaaaag aaaggaaaacc 960
 aactgaaatg ttgtctttta caaacatttt aataagttct ctgggttttt ttttccccct 1020
 ttaaaaaaat tagcatatac catagcaata aaagaactaa tgttaactat tgtatgctac 1080
 aacttaagtg atttttctaa agaagcaca aattgaaagg agtattattg aaaaaggatca 1140
 tagtcacatt gaatttgtga agggccaaaga aatgaaaggg agtgatattt tcattttatg 1200
 atattcacat tagtaaatgt tgtgtacaa aataccaggc agagtgtttt acccttgga 1260
 acaggtttca gattactttg tttttactgt tagagctcga agtttagaaa tgcctaacact 1320
 taaatcagtt tttttctcac tatacttgaa gattgttaat attttgatat ctctctagct 1380
 tgatgaattt aaacatatct tcagatctgt gacagtga gccaatagga ctgataatat 1440
 tagcttcaaa ccaataatat ccagggttaa aataaaaaat atagtgaag tagatttga 1500
 aaattatgct atattaactt ttaagtctgt aataacttga catcaaatg ttatgtaatt 1560
 accataaata atggctagcg agaactctt tggaaattct caaattacct ttcttactac 1620
 actgttttga gaatgaatgt agaaatgatc ctgttagctt tctgaatgtt ctgtgggttg 1680

423

424

aatgtgtttt tgcttaata aagcttttgg tattgtttta aattacactt cttgagaagt 1740
ggaaatttta ggatcatctt tgctttgttt cagttttgtg atttttgaaa tgaattgtta 1800
gtttactgag ccagttgggc attttctctt catgtcgtta agtccagtga gtaagccctga 1860
actgtgaata aattaccaaa aacttgctta gaatttcatt ttgaagcaat ttgctaata 1920
ttgaagtgtt tacacatttg tagttatgtt aaaaattgta ttgtactaag aatgtaata 1980
atgtctactt tagttgtaaa catttctgat gtcaaaactt tattcattac tgttgatttt 2040
aagaataaga aatcacctgc taaattattac caaaagccac tgtctctacc cgaacttccc 2100
agtttgggaa agaactgtta gataaaacaa aggcctctgcc ctttctgata ccaaaactcca 2160
cagatacttt ctacatctt ttaaaacatt ttgcaataac atattgttta taggaagttt 2220
acagggtatg caatgattaa aacttttaag tgaattgata gtgcaaaag aaaggataat 2280
atttaaggtc agtgagtagc aagacaatct aaagtttctg taatatctgg ctctctgtta 2340
attatagagc aaagtctccc ttacagaatc cttttatgaa cagcaagcta gagtctatcc 2400
ctagtgggta tagcacctgc tgcgtttttc agggagacagt taggccaggg tgatttgaat 2460
ggatagatgt gctgttttgc ctgctttagc aattcagccc agtcttttgt ctctctctct 2520
ctctccctcc tcacactctc cctctctctt ctctctcacc agagcctaag gctgcgccac 2580
caagatgcgt cattttttcc agaggcttct tttttttttt ttttgagatg gagtttttgt 2640
ctgttgccca ggctggcatg cagtgcctga atcttggctg actgcaactt ccacctccc 2700
tgttcacacg agtcttttgc ctacacctct ggattagctg ggattacagg cacgtgccac 2760
catgacctag taatttttgt gtttttagta gagacggggg ttccacctgt tggccaggct 2820
agtctcaaac tcctgacctt aagtgatctg cctgcccaga catatcaaat ttgacaggta ttgtataccc 2880
acaggcatga gtcacctgtt cctgcccaga gttttgctc tgtcactcag ctttgtatat tttgaaatgg 3000
tttggatctt taggaattaa tttttgctc tgtcactcag ctttgtatat tttgaaatgg 3060
agataagtat agggaggctt tggaaggaaa attgcccaga aaggaacagc tatttgtgaac 3120
cattgagaat tccagatcca ttatatctaa agggcaagtg aaggcaacagc tatttgtgaac 3180
tgggtataac tccttgggtc ttaactagta cattcttaat ctgtgagacc caaagggtga 3240
taaacaataa ttttaagattg tacagtactc taaagctctg caaaggctga gatgttatca 3300
gtatcactag tttttatttc tgccagtgcg tccttttagg ttacatttgt tgcctctctt 3360
ccagttgggc atctgtcatt ggttttttcac tatggcaagt tcattaaaaa gcttgcctca 3420
ttgttatctt caagttaatc ccataaggag atggaagata tctgagacaa ttaaggcttt 3480
agcttctagg caagagaaat aacgttgcct taaatttcaa gtttcttct gctagacttg 3540
aatgtgtcta gccactctaa tttatggggg cttttgggtt tttcctattg tactttgtat 3600
gtagaattgt ttgaaatat caagcatatt tactttgaat ttgaactctt tcttaatttt 3648
gtatttatcc tttgaataaa atgtaaatcc aaaaaaaaaa aaaaaaaa

<210> 769

<211> 978

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 769

ctaataatgtg aagtcagtca ttagtctgca taatctctgt ctccctctgt gtgtgtcttt 60
ctataaagca catgtgtaca cacacacaca caaatatact gaaagctagg gtaagtctta 120
aactgaatat caaaaaccaa aatcaagaac aaagaagtga tattttccaa acaacatagg 180
attccctccc aaagtgcctgg gattacaggc atgagtcacc gtgtcctgcc cagacatatc 240
aaatttgaca ggtattgtat accttttgga tctttaggaa ttaatttttg cctctgtcac 300
tcagctttgt atattttgaa atggagataa gtatagggag gtcttgggaa gaaaaattgcc 360
agaattccca aacctgttaa cactcattga gaattccaga tccattatat ctaaggggca 420
agtgaaggaa acagtattgt gaactgggta taactccttg gtctttaat agtacattct 480
taatctgtga gacccaaagg ttgataaaca ataattttaag attgtcagta ctctaaacgt 540

425

426

ctgcaagggt ctagatgtta tcatgtatcac tagtttttat ttctgccagt agtccctttt 600
taggttacat tgtgtctctc ttccagttgt ggcatctgtc attggttttt cactatggca 660
agttcattaa aaagcttgct ccattgttat ctccaagtaa tgcccataag gagatggaaag 720
atatctgaga caattaaggc tttagcttct aggcaagaga aataacgttg cattaaattt 780
caagtttctt tctgctagac ttgaatgtgt ttggtccact taatttatgg gggttttttg 840
ttttttccta ttgtactttg tatgtagaat tgttttgaat tatcaagcat attacttttg 900
aatttgaact ctttcttaat ttgtattta tcctttgaat aaatgtaaa tccaaaaaaa 960
aaaaaaaaa aaaaaaaa 978

<210> 770

<211> 2431

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 770

aagaagtcac gtctgctgtt tgtctttggga tggagctgcc ggaggacacgg cccctccac 60
cacaaagggc caaggcatg ttgtgtcgg gaagcttcac cgtcggccc cggcacctc 120
acctctgcct gccactcggg gtcttgggcc ctgctgccc ccgagtgcag ctgcaacgcc 180
ccttttgcct aaagcagcag gccctgcgga caggaccttg agcatctttt tcttcttcc 240
ttggcctctg aggtcctgag aggggaactcc ccaacttcc cgtccctcag agcggtcaca 300
gggagttctc tgggcccaca acagggccgg cctgggtggg gagaccttgg ttggtccttg 360
ccacgtctag gaaggcccggt gtggtcaggg ctgcatttga accggcccc cactggggat 420
ctgcaggagg ctgggtgctg atgtccccc agtgcctcag cgtgatgtct ctgtccaggc 480
gcgactcttc gatgaaccgc agctggccag cctgtgcctg gagaacatcg acaaaaacac 540
tgacagacgc atcacccggg agggcttcac aggtcggctg ttcaatgccg ttgtcggctg 600
cctggagcgc gacacactgg gcatccttga ggtcggctg ctggacacgc ctggacacgc 660
gtccgaggcc gagtgtcagc ggacagcagc gcaggtgacg ccagagaaca ggctggaaagt 720
tctgggcaag gccctgggc tcatctgctt cccgctcatg accatcgagg agtctgctgc 780
aggtcccgca cagtcgggca tctgggtgga ccgcgagggt gtacgacctt tccctgcactt 840
caccgtcaac ccaagccac gagtggaggt cattgaccgg cccctgctgt gcctgctggtg 900
gaaggagtgc agcatcaacc gcttccagca ggtggagagt cgtggggggt acagcgggac 960
cagtgaaccg atcaggttct cagtcaacaa gcgcatcttc gttgtggggt ttgggctgta 1020
tggatccatc cacggggcca cagactacca agtgaacatc cagattattc acaccgatg 1080
caacacgtc ttgggcccga acgacacggg cttcagctgc gacggctcag ccagcacctt 1140
ccgctcatg ttcaaggagc cgggtggaggt gctgcccac gtcaactaca cggcctgtgc 1200
cacgtcaag ggccacagat cccactacgg caccaaagg ctgctgcaagg tgacacacga 1260
gtcgccacc acgggcgcca agacctgctt cacttttgc tagcggccg ggaaacaaca 1320
tggcacatcc gtggaggagc gccagatcc cagaggtcatc ttctacacct aggtgccccg 1380
acaccgacac cggcctcctt ccgtggggat agccgagccc caggccatca tctgtgctg 1440
ggggccccc accacgctgt gccaggccca gtgtccccc cggcgtctgt ccactccatg 1500
ccacctttct cagcatcagg acggggttgc cctgtgttca ctcgagttgt ggctgctgga 1560
tcaggggcagc cgggaggttg gccagggcag tggccagggc cgttggagagc aatccctcag 1620
gactaggagc agggctgtgc cggcctgggc caggggcccac ggaccgcag ctacgggcgc 1680
ctgcccacgt cgtctgcgg cgggtgcgg cgggcttccc tgcgctctct tcactgcaca 1740
ttgcaatgca ttgctgattc ccatttctct gctaggagcc agcctgggtg gcgtgctcc 1800
cagagccgtg ggtccacagc ctgtgcttcc ttgttctt gtccgtttat caggacacgg 1860
gccccacctg tcacgtgccc gaggccacc aagccagcc tccactggt tccactggt 1920
tggatgccgg cttgagttct gcgcacgcag gattcagttgt ggggacggc cctgcccgt 1980

427

428

aggcctagcc ctggcccagg tggtagcgg ttgtagtgt cgtttctcat ccactgatg 2040
 ggccagata agggccccc ctgtccagc toctggacg gccctcggg tccctgcagc 2100
 ccaagatggg actcagaccc tgtgcccag agctcccctg cgcagaatg gggcccccagc 2160
 cggcccccag cgggtccagg agcactgtc gcctgtacat actgttgccc tagccccact 2220
 ggtgccgtgg gggccacccc caggtgtcgg gggcacaagc cctccccac tccgggccac 2280
 ggcccccacc caccgcggt gtttctgccc tgtgactcct ggaacctcgt tctccccaa 2340
 agccatggga ggggtgtcct cctcagacca tgccccaga tgattttttt aaataaagaa 2400
 acaaatgcac ctgcaaaaa aaaaaaaaaa a

<210> 771

<211> 4200

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 771

attttattca acacatcatt ctgaaagaac gtgtgaaaaa ctaatgactg agcttctaga 60
 ccaatggtga gtaatggacc gaggcagttt cctggacaat tttattgtct tggttcctgg 120
 atgggcttta cctctttctt cccaaggaca tcccaactg aatgtgagtg actggatgtg 180
 actgagaatg acaaaaaaga ctgtcggcaa gtgtgtaagt aaatggactg agtattttg 240
 atcgcatata agtatgaaat tcagagtgtg tgcaaggag tgtttgaatg aggtgtgtgt 300
 gagtgtccgt gtgattggaa acatcgtgtc atgtgggaga aaattcggg agctagggaa 360
 tggggtaaag tgaggagtggt ttaagggtga actgttttga gtctgtgcta gtaacgggtt 420
 cgtgatgggt cccaggaggg gacatctggg ggaatccacg ctcctcccg ctcgcgaat 480
 gctctcccca caccactcca cactgttgag gcagttgaca ggagccgcag aagaacaag 540
 ggacatctc actcctgagc cgtccgtgg tcttactct cctgacctt tttagtccg 600
 gggagaagcg actctggagc ggctcaggag tgaggatgtc ccttggttct tctgggctc 660
 ctgtcaactg cctcaacagt gtggagtgggt gtggggagag cattcggcga ggcgggagga 720
 gccgtggatc cccagatgt cccctcctgg gaaccatcac gaaccctga ctagcacaga 780
 ctcaaaaaa ttacacctt aacactctc actttaccc attccctagc tccgaaatt 840
 ttcttccag tgacacgatg ttccaatca cacggacact cacaccacc tcattcaaac 900
 actcctttgc atacactctg aatttcatac ttatatcga tcaaatcac tcagtccatt 960
 tacttacaca ctgtccgaca gtcttttttg tcattctcag tcaatccatg tcaatcaat 1020
 tcagttttgg atgtccttgg gaagaaagag gtaaaagcca tccaggaacc aagacaataa 1080
 aattgtccag gaaactgcct cggctcatta ctaccattg gtctagaagc tcagcattac 1140
 ccacacattt actaaatgtc aggcactaga acatagtagc caagacagac tggtcacgac 1200
 ttccaaggag ctcataatgg agtcagtagt gggtttcctga tggacctaat taaagggtcc 1260
 tagctgtccc tctgtcctt cctacatac gtctgtcata taaattctt gtcaagggtg 1320
 atgtaagtta ctggttcaga tccactctgt cagtccttc cgtggccctca ttgaaattct 1380
 gtgcttttca atgcttttct tcttttgcca ctgccatctc aggaagcttt tataggaaaa 1440
 ggctctttct gctcacccca tcccctccca attccagct tctgatggaa ttgagcaagg 1500
 ggtggggctt agtcagactg ctggagccag cctctgctt gtccctaggat tctctgccta 1560
 agcttaagga cctggcattt ctcaagaacc agctggaaag gtctcagcgg cgtgtagaag 1620
 acgaagtcaa cagtggagtg ggccaggatg gtctgctgtt gtctccccc ttcccaagg 1680
 gattccctggc tggctatgtg gtggccaaac tgaggggcatc agcagtattg ggctttgctg 1740
 tggggcacctg cactggcatc tatgggctc aggcataatg tgtcccaac gtggagaaga 1800
 cattaaaggga ctatttgca ttgctacga agggggccga ctagtctag gtgccatgga 1860
 agaggcagga tgagcagtc agccttcagg tggagacact ttatctggat tccccagctg 1920
 tcatccattt gctatctcca actttcctgc cacttcctc cttgcctccc ttctgcaga 1980
 ttgtggacag tagttcctca gcctgcacc tggatttctt ctccccctc ctagtccat 2040

429

430

ggggactgcc ccaagactgt ggccttcaagg accaccagcc ccttactctt caagccctga 2100
 ctgtggagtt ggtagatgcc tctgatctc agtattctct ctggcaatgt tccacggctt 2160
 ctccctcttg gtagctggct ccataacttg attttcccca aacgtgttg aatccctgct 2220
 gcccttagc caccagggtt ctgtgtggg tatgagtga gaggatggg gtagccagg 2280
 cctgggctt cccaggcagg cccgctggac cctgatgta cctctatcca ctgccatgta 2340
 cggtgcccat gcccatggc tggcactgtg ccatgtggac ggcgagtg ccttccggcc 2400
 ctccctagcc gtgtgtgta ctgagctgac caagctactg ttatgcgct tctccctct 2460
 ggtaggctgg caagcatggc cccaggggcc cccaccctgg cgcaggctg ctcccttgc 2520
 actatcagcc ctgtctatg gcgctaaca caacctggg atctatctt agcgtaacat 2580
 ggacccagc acctaccagg gctctctgt gctcagggg tttagcctg tgctgctgat 2640
 ctgcctctgc ctccggcacc gcctctctgt gctcagggg tttagcctg tgctgctgat 2700
 ggcctggga ggcctgctat ggcaggggg cagcaagtt cccgggaaca ccttcccg 2760
 tcccccctca gcatgctg cagcaggggg cagcaggggg gcccctgcat taggctgct 2820
 gctcctcatt ctgtactgccc tcatctcagg ctgtgtgta ggtacacag agctgctcat 2880
 gaagcgacag cggctgcccc tggcacttca gaacctctt ctctacatt ttgggtgtgt 2940
 tctgaatcta ggtctgcatg ctggcggcgg ggcactaaat ggcctcctgg aaggtttctc 3000
 aggatgggca gcatctgtgg tgctgagcca ggcactaaat ggcctcctgg aaggtttctc 3060
 catgaagcat ggcagcagca tcacacgctt ctgtgtggg tctgtgctgc tgggtgtcaa 3120
 cgcgtgtct tcagcagtc ggcctggcca tgctacggct gcagctcaca gccgcttct tccctggccac 3180
 attgctcatt ggcctggcca tgccctgta ctatggcagc cgctagtccc tgacaacttc 3240
 caccctgatt ccggacctg tagattggg gcacaccaca gatccccc ctaggcttct 3300
 ctccctctcc catcagcagc cctgtacaa gtgcttctgt agaaaagctg gagaagtgg 3360
 ggcagccagg ttattctctg gagggtgggt gatgaagggg taccctagg agatgtgaag 3420
 tggtgggtttg gtttaggaaa tgcttacct ccccaacccc caaccaagt ctccagact 3480
 aaagaattaa ggtaacatca atacctaggc ctgagaaaata acccatcct tgttggcag 3540
 ctccctgctt tgctctgcat gaacagagtt gatgaagtgg ggtgtgtggc aacaagtggc 3600
 ttctcttgc tactttagt acccagcaga ggcctgtag ctggctagtc cagccagcc 3660
 atggtgcatg actcttccat aaggagatcct cacccttcca ctctcatgca agaggccca 3720
 gttgccacag attatacaac cattaccaca accactctga cagtctctc cagtccagc 3780
 aatgcctaga gacatgctcc ctgcccctc cacagtgtctg ctcccacac ctaggctttg 3840
 ttctggaaac cccagagagg gctgggcttg actcatctca gggaaatgtag cccctgggccc 3900
 ctggcttaag ccgacactcc tgacctctct gttaccctg agggctgtct tgaggcccg 3960
 taccactct gaggctccta ggaggtacca tgcttccac tctggggcct gccctgccc 4020
 agcagctccc cagctcccaa cagcctgggg aagctctgca cagagtggc tgagaccagg 4080
 tacaggaaac ctgtagctca atcagtgtct cttaactgc ataagcaata agatcttaat 4140
 aaagtcttct aggctgtagg gtggcttcta caaccacagc caaaaaaaaaa 4200

<210> 772

<211> 2952

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 772

ggccttcca cggggcgggt gggctttgct gccgagcagg cggcgccgctc ttggggccta 60
 ggcgcgaggc gaccgcaca gtagtgaag attgatgta aaggcatggg gttacccca 120
 ctctacagc gtacataagt tatctcttct ttggaccct tattttatgc cataatgat 180
 gtcatgaaa gtgcccgaac gagacctcct aaagggaat acctatcaag tggaaagaaa 240
 tctgtatttc aaaaacttta tgacttgtat attgaagaat gtgaaaaaga acctgaagt 300
 aagattccga gaccattcga ctgcccctatg aagaaggaga gttgcttgaa tatttgatg 360

431

432

cagaagaatt acctcctatt ttggttgatc tcttagaaaa atctcaggtt aatatttttc 420
 attcggtatg tgctcatagca gaaatacgtg actacaggca gtccagtaac atgaaatctc 480
 ctggttacca aagtcggcac attctcttac gtccaacaat gcagacttta atttgtgatg 540
 tacattcaat aacaagtgat aaccacaatt ggaccagggt tagttgtttt gttttttaat 600
 ctcaaacagg caaaatatag gatgaaaaaa aattatcatt aagcaaaagt gattttctgc 660
 ttatttttat tcaataatta agtttgatgc ttatatgtga aagctgggtat tctttataa 720
 gatctagaag ttaagggtct ctttatatgt gtagtaatcc ctcaagttgc ctaagatcat 780
 ttttaaggta agctggccta atatatitcaa tgagataaaa cttagttctt tatctcctct 840
 caaacagaag aaaaatgttt tgtttttacc atggttacaa atagatactg gttttttttt 900
 tttcaaataa ttcaagtttc taaaccttag cctagcctat cttctctgc catttatact 960
 ggttgcccttg aaatgagggg aactctctta cccctgagaa taaccagtta accctccag 1020
 ttctggctca gtgttatatg aggggacttc agaaagtgtg tggaaaaactg gaattaaaaag 1080
 ataataataa aaaatataaa cttttcttct caataaagc tccatcaagt tcaagatgct 1140
 tgtaaatgat atcaaccatt tattttagtc accctggaag aactgagggt cctgggaaact 1200
 gaaccatatt aatgcaatct tttctacatt attaaactgaa gaaaaatggg tactttttta 1260
 actttttttt ttttaagatta ggaacaaaaa agaaagtcaga aggagccaaa tctggactgt 1320
 aaggtgcata cctaattggt tcccatcaaa actctttcaa aatttctctt ttttgatgag 1380
 aggaatgagt agaggcattg tggcgagaa gtctctagtg aagctttccc aggcattttt 1440
 ctgccgaagc tttggctaac tttctcaaaa cactcataat aagcacgtta tcattctttg 1500
 ttccttcaga aagtcaacaa gcaaaatgtc ttgagcatcc cagaaaaactg ttcccatgat 1560
 ctttgctctt catctgctg cttttgcttt gactgaatca cttctgcctc ttggtggcca 1620
 ttgcccataat tgtgctttac tatcttcagg attatactgg aaagaatgct ttagtatctt 1680
 ggtcctactt gttgaaaatt tctattgaaa gtctgtcttt tgcagctgat cgggatgcag 1740
 tgggttttgggt acccatcgag tggaaaagttt actcaacttt aatttttcag tcaaaatgtt 1800
 tcagggtgaa ccagttgaga ggcttatagt gttggcaatt gtttctgctg ttaatcattg 1860
 gtccctcttca gttagggttac aaacaaaatg aatttttttc ctctgtaaatt gatgtggaag 1920
 atctgtgct gcaggcttgc tcttcaacat agtcttcttc cttcttaaaa caagttacc 1980
 atttgtaaac tgctgctttc tttgaggcat tcttctcata aacttttcaa aaagcatcag 2040
 tgattttcaca attcttccac tcaagcttca ccatcaattt gatgtttgtt ctgcttcag 2100
 ttttagcaga attcctgttg ctctggtaaa ggctgttttc aaactgatgt cttatccttc 2160
 ttagtgtttc aaactagggt ctgttcagac atgtttatac agcttagtac atgtttattt 2220
 tggtgcaaaa agtttttgaa cctatgtata gttttttctt aatactcatt ttccataaac 2280
 tttttaaaga ccccttgat atgagatgtc cacttcacaa aagtgttccag ttgcttgact 2340
 atagttagga ataattacta agtcaaaaaga aaatatcagt aatggtagtt atcctttctg 2400
 tgacatgtga ttataaacta agcttcagtt catcagtaac taccagatgt tgtgttttgg 2460
 tttgggctat aatgttgtca tctacaaaaa gattaaaaagc tattaaaaa atattggaaa 2520
 acagaaaaac tcattgggtta ccatacagagt ttgctagggc atcagattct tactctgag 2580
 attgataaag gagagaatat aatatattatc tgcaccttct tgtttatgag tgtaatttag 2640
 gcagccaagt aactgagga aaattcttag gaaaaatttc agtaaatagg tgcaaaaagaa 2700
 atgatagact tttaaaaaa aaagttttga aagctttaat gaagtagtga atctagacag 2760
 cagtatttct tggatgtgaa aaccattaga tgatagggtta atgggaaatt ttataatgta 2820
 gaaatctgat caaaccact gattgaagat gagacagtca attattgtgt acctcctggt 2880
 ttgatgcaag agacagtaca caacagtagt aatagcacca ataaagaact cttgtccaaa 2940
 aaaaaaaaa aa 2952

<210> 773

<211> 1716

<212> DNA

433

434

<213> Homo sapiens

<400> 773

gcgggtttct gctcaggcc ctgcccctgct ctactctgcg ctctctgccc gcgcccgcgc 60
 cgctcagcc tgcgcctgc gctgcgcgc cggccctgcg cggccctgcg tgccatggcc tgcccgcgcgc 120
 gaagcccgc gaggcacac agccgctgcg acggtgacgc cagcccgcgcg tccccgcgc 180
 gatggagcct gggaagggaag cgcagagccg acggcaggcc ctggaggccc gaagacgcgc 240
 aggaaggcaga gcaccgcggc gccagagcga gaccgagagag ctttaccact cctgaaggcc 300
 ctaaaacccc ttccagatgc tctgactggg caagtgcagt tgaagaagat gaaatgagga 360
 ccagagttaa caaagaatg gcaagatata aaggaataat cctcatcaat gactttggaa 420
 gagagagaaa atcatcatca ggaagtctcg attcaagga gtctatgct actgtgcccgg 480
 ctgactttga gacagatgaa agtgtcctaa tgaggagaca gaagcagatc aactatggga 540
 agaacacaat tgcctacgat cgttatatta aagaagtccc aagacacctt cgacaacctg 600
 gcattcatcc caagaccctt aataaaattta agaagtatag tcgacgttca tgggaccagc 660
 aaatcaaaact ctggaaggct gctctgcatt tttgggatcc tccagcggaa gaaggatgtg 720
 atttgaaga aatacacctt gtagaccttg aatctgcaga aagcagctcc gagcccaga 780
 ccagctctca ggatgacttt gatgtgtact ctggcacacc caccaagggtg agacacatgg 840
 acagtcaagt ggaggatgag tttgatttgg aagcttggtt aactgaacct ttgagagact 900
 tctcagccat gagtaactg cccctggcg gccaggaga gaaacagctc ctcccagact 960
 aggtggaagg ctggccaggc accaagcatg tgtgtgcaat tgtaacctgg ggtttctctg 1020
 ttagcagctc attagctcat gctgaattat tttggcctta ctttcttaag aaacattaat 1080
 tttatgtata gtgagtatat tttgcatgtt tttaattgta aatggagcta agtccaaaga 1140
 agtacttgaa gctctctcc agcagactta attgcgtaat cctgtgtgct ctccagggtta 1200
 agctgacacg tctacataac tgggtttcca caggcatctt cagtattgc ttgtcagggtg 1260
 gactgttttg gatttaacca tghtaatccat gggaccaatt gagagtcagc tacttttata 1320
 ggcatcaaaag tattctcaga cacttttaat atctttatgg aaacttaatt tttggccttt 1380
 tatcaatatg tcataacagc attctgaagt cagacattgt taaattagc tattaaacta 1440
 atgagtttta tghtaagttat atggctctaa tttggtaact taataatagca ctagttagac 1500
 tctttagaat actccaagag ttagggcagc agagtggagc gatttagaaa gaacatttta 1560
 aaacaatcag ttaatttacc atgtaaaatt gctgtaaaatg ataattgtga cagattttct 1620
 gtccaatat tcaattgtaa acttcttggt aagactgtta cgtttctatt gcttttgtat 1680
 ggcatattgc aaaaataaaa aggaagaac cctctt 1716

<210> 774

<211> 2004

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 774

cgatcttttt acaaaattag agaagcaagt agtatgggtga ttggcaggaa tttctcagat 60
 ttgaatcaag ttctgatgtt aaaatggaag attctgttta aagcttgat tttcaaggaa 120
 tacttataaa catttttacc aggcattctt cgtttctct taaatacttc cttttttgac 180
 ttaaaaaatgt tagccagtga atgcttgaca aatttgtgtt tttgtccttt tcagttgtca 240
 ctacagcccg tccatcagtt tctcagccca gtacttctca gagtgaagaa aaagctcctg 300
 aattgcccga accaaagaaa aacagatgtt tcatgtgcag aaagaagtt ggctttacag 360
 ggtttgactg ccgatgtgga aatttgtttt gtggacttca ccgttactct gacaagcaca 420
 actgtccgta tgattacaaa gcagaagctg cagcaaaaaa cagaaaagag aatccagttg 480
 ttgtggctga aaaaattcag agaataaaa ttacttcttg tgaaagagact gaaactttgt 540
 tttttattta atatatcgta ggaaaaacatt aaagagcaga tgcattggcca tttttctttg 600

435

436

atgtttcca gaggttttaca ttacacttgt ctgtcttata attgatattt taggatgttt 660
 ggggttttgt tacaggcaga attggataga tacagcccta caaatgtata tgccctcccc 720
 tgaaaaaaat tggatgaaaa tctgcacagc aaagtgaac acacagataa taggaacaaa 780
 atgtagttcc catgtgcca acaaaataat tgaaattctt gcaattttgc agcataatctg 840
 ccttttggga atgtataatct ttggcttagtg ttatgtgctt ctattttttt 900
 aaaaaggtag accagaaaaa gactggcagt ctactttcac catagttaa ctacccttc 960
 ttttaatttca caacatattc ttgggaagca ggaagaatg ctcataaaga ggtacagacc 1020
 ttctttcccc tgaaaccagt atttggcgcc atataaagc ctggttaaat tggtcactta 1080
 aagctgtcaa ataagacatt ctgtgaaagg taaacatcga aactgggtat aagtaaaacc 1140
 atcaagccaa caacagggtc ttgagataac ctttgaagct tattgtactg gcctgcacca 1200
 gaagatgtct gcattactga ttgctaaaaa ttgttagcac agaactgcac taggattaat 1260
 ttgtttacaa gaagaaattt aaactctacg ttgtgttttc acatacagca gctctattga 1320
 ataacatgca tctgaatttt aagttgcaaa ggtatctgaa taatttttca tgtgcatctt 1380
 ttgtcgaatg ttttggttca agaaagaatg ttttaagctt ttttaaaagc ttcaagttctt 1440
 aatgtaactg tacccttctg catggaaaat cataaccaac atggctgcag tagacttctt 1500
 agtggatatcc agcgccactt gcagagggtt gctttatcat attgtacttg ggttaggac 1560
 tctagtgttc ttgggtgtat tgcatgggtt gcattatcta cagcatttga caataacaac 1620
 tagaaaaagg agtatacttc actgatgctt gctggtaac aatcacttct ggtttataat 1680
 ggaagggtttt ttgtgatgta tgaaacttgt gtttttata tataaatgag ttagtttagt 1740
 gttgtggtaa tgcctgtttt catctgtaa tagttaagta tgtacacgag gcactacttc 1800
 tgattatttg caatgttcag tcttagtttt tacttttatt cttaaagcat tcagttttgc 1860
 tttcaatttt atgtacctga gttctgagtt agacctgcag atgtgtacag atagttcata 1920
 tttatgtatt gcacataatc atgctattca gcatgtatgc tatattgtat tatgtaata 1980
 ataaaaacca tgtacagagg gaaa 2004

【0097】

【図面の簡単な説明】

【図1】 GK-CTL (HLA-A2402/A0206) が、HLA-A24拘束性に腫瘍細胞を認識してIFN- γ を産生することを示す図である。

【図2】 ヒト肺癌細胞株11-18から得た腫瘍抗原遺伝子であるクロン5 (MRP3) がコードする腫瘍抗原が、GK-CTLにHLA-A2402拘束性かつ用量依存的に認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図3】 ヒト肺癌細胞株11-18から得た腫瘍抗原遺伝子であるクロン114がコードする腫瘍抗原が、GK-CTLにHLA-A2402拘束性かつ用量依存的に認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図4】 ヒト肺癌細胞株11-18から得た腫瘍抗原遺伝子であるクロン50がコードする腫瘍抗原が、GK-CTLにHLA-A2402拘束性かつ用量依存的に認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図5】 ヒト肺癌細胞株11-18から得た腫瘍抗原遺伝子であるクロン83がコードする腫瘍抗原が、GK-CTLにHLA-A2402拘束性かつ用量依存的に認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図6】 ヒト肺癌細胞株11-18から得た腫瘍抗原

遺伝子であるクロン111がコードする腫瘍抗原が、GK-CTLにHLA-A2402拘束性かつ用量依存的に認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図7】 ヒト肺癌細胞株11-18から得た腫瘍抗原遺伝子であるクロン96がコードする腫瘍抗原が、GK-CTLにHLA-A2402拘束性かつ用量依存的に認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図8】 ヒト肺癌細胞株11-18から得た腫瘍抗原遺伝子であるクロン122がコードする腫瘍抗原が、GK-CTLにHLA-A2402拘束性かつ用量依存的に認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図9】 腫瘍抗原遺伝子であるクロン5 (MRP3) の遺伝子産物由来の腫瘍抗原ペプチドが、GK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図10】 腫瘍抗原遺伝子であるクロン114またはクロン19-5-114の遺伝子産物由来の腫瘍抗原ペプチドが、GK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図11】 腫瘍抗原遺伝子であるクロン50の遺伝子産物由来の腫瘍抗原ペプチドが、GK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図12】 腫瘍抗原遺伝子であるクロニン83の遺伝子産物由来の腫瘍抗原ペプチドが、GK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図13】 腫瘍抗原遺伝子であるクロニン111の遺伝子産物由来の腫瘍抗原ペプチドが、GK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図14】 腫瘍抗原遺伝子であるクロニン96 (HBT) の遺伝子産物由来の腫瘍抗原ペプチドが、GK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図15】 腫瘍抗原遺伝子であるクロニン122 (ZFN) の遺伝子産物由来の腫瘍抗原ペプチドが、GK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図16】 腫瘍抗原ペプチド5-503 (MRP3-503) が、ペプチド用量依存的にGK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図17】 腫瘍抗原ペプチド5-692 (MRP3-692) が、ペプチド用量依存的にGK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図18】 腫瘍抗原ペプチド5-765 (MRP3-765) が、ペプチド用量依存的にGK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図19】 腫瘍抗原ペプチド5-1293 (MRP3-1293) が、ペプチド用量依存的にGK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図20】 腫瘍抗原ペプチド114-1-275が、ペプチド用量依存的にGK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図21】 腫瘍抗原ペプチド114-3-54が、ペプチド用量依存的にGK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図22】 腫瘍抗原ペプチド50-1-767が、ペプチド用量依存的にGK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図23】 腫瘍抗原ペプチド50-2-383が、ペプチド用量依存的にGK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図24】 腫瘍抗原ペプチドとインキュベーションした肺癌患者由来のPBMCが、対応する各ペプチドをパルスした細胞を認識してIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図25】 腫瘍抗原ペプチドとインキュベーションした肺癌患者由来のPBMCが、11-18肺癌細胞

(HLA-A24+) を認識してIFN- γ 産生を促進することを示した図である。

【図26】 腫瘍抗原ペプチドとインキュベーションした健康人由来のPBMCをエフェクター細胞とし、対応する各ペプチドをパルスした細胞を標的細胞として反応させたときのIFN- γ 産生量を示した図である。

【図27】 腫瘍抗原ペプチドが、肺癌患者由来のPBMCから、HLA-A24拘束性腫瘍特異的細胞傷害性T細胞を誘導し得ることを示す図である。図中、実線は11-18肺癌細胞 (HLA-A24+) に対する細胞傷害性を、破線はQG56肺癌細胞 (HLA-A24-) に対する細胞傷害性を示した。

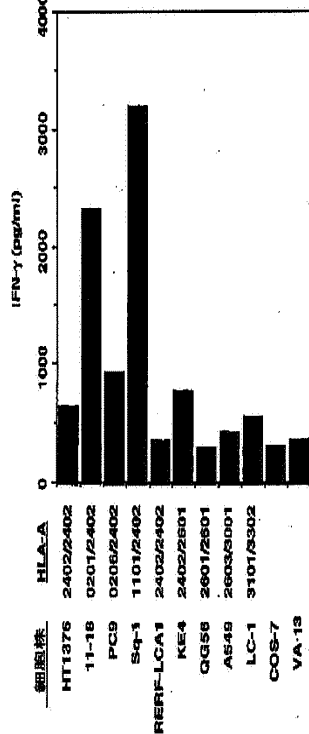
【図28】 腫瘍抗原ペプチド (MRP3-503、MRP3-692、MRP3-765、またはMRP3-1293) とインキュベーションした肺癌患者由来のPBMCが、Sq-1肺癌細胞 (HLA-A24+) または対応する各ペプチドをパルスした細胞を認識してIFN- γ 産生を促進すること (A図)、および該ペプチドとインキュベーションしたPBMCが、該ペプチドを特異的に認識してIFN- γ 産生を促進すること (B図) を示す図である。

【図29】 腫瘍抗原ペプチド (MRP3-503、MRP3-692、MRP3-765、またはMRP3-1293) により刺激された、肺癌患者3人、肺癌患者4人、および大腸癌患者2人から得たPBMCが、刺激に用いた各ペプチドと同じペプチドをパルスした細胞 (A図) および/またはSq-1肺癌細胞 (HLA-A24+) (B図) を認識してIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

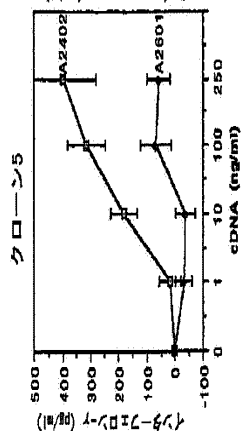
【図30】 腫瘍抗原ペプチド (MRP3-503、MRP3-692、MRP3-765、またはMRP3-1293) が、肺癌患者または肺癌患者のPBMCから、HLA-A24拘束性腫瘍特異的細胞傷害性T細胞を誘導し得ることを、Sq-1肺癌細胞および/または11-18肺癌細胞 (A図)、あるいはMRP3-503若しくはMRP3-765をパルスした細胞 (B図) に対する細胞傷害性を例として示す図である。A図において、QG56肺癌細胞 (HLA-A24-) は陰性対照である。B図において、HIVは陰性対照である。ペプチドを、765および503はそれぞれのペプチドをパルスした細胞を意味し、ペプチドなしは、ペプチドをパルスしていない細胞を意味する。

【図31】 腫瘍抗原ペプチド (MRP3-692、MRP3-765、またはMRP3-1293) の刺激で肺癌患者由来のPBMCから誘導されたCTLによる腫瘍細胞の認識が、該腫瘍細胞のMRP3発現に関連していることを示す図である (A図)。B図は、本来MRP3の発現が低いCaki-1肺癌細胞にMRP3-692をパルスすると、MRP3-692の刺激で誘導されたCTLにより認識されることを示す図である。

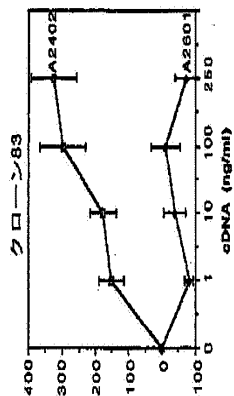
【図 1】



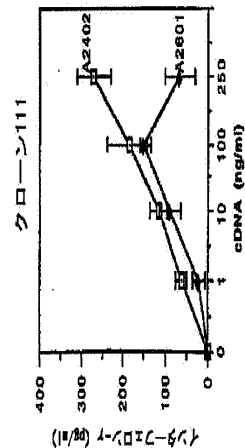
【図 2】



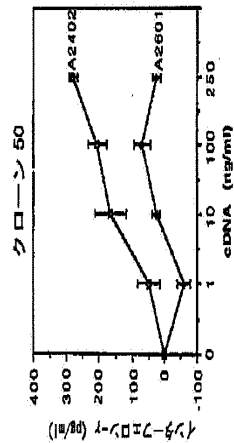
【図 5】



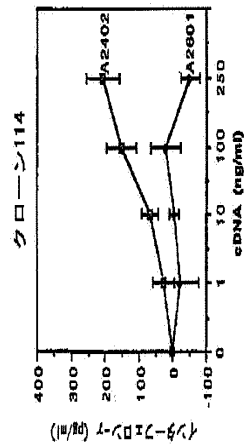
【図 6】



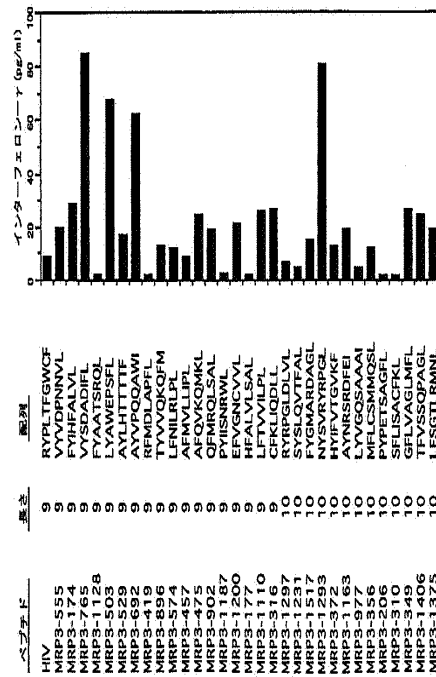
【図 4】



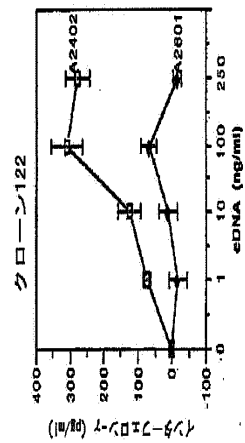
【図 3】



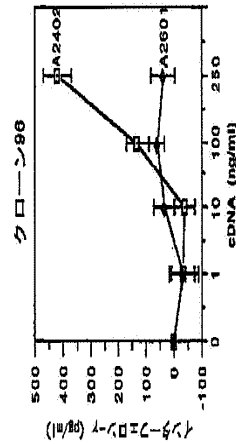
【図 9】



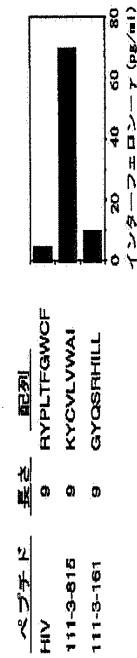
【図 8】



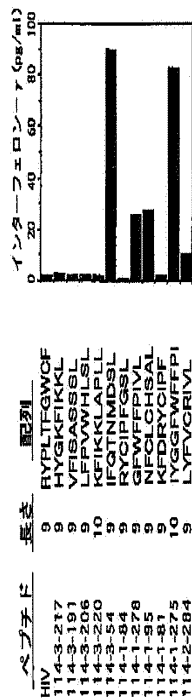
【図 7】



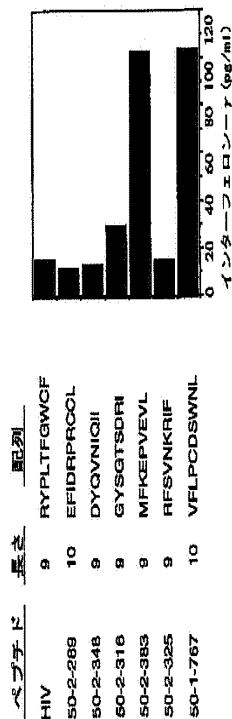
【図 13】



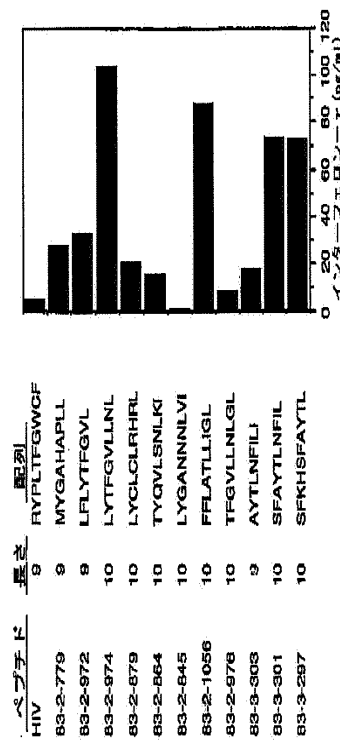
【図10】



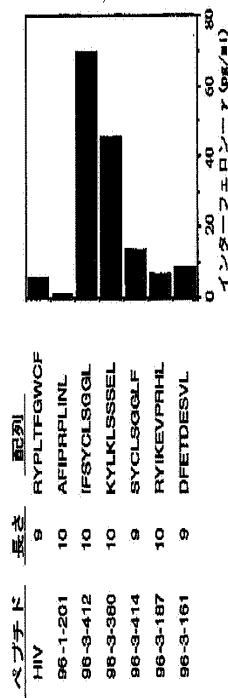
【図11】



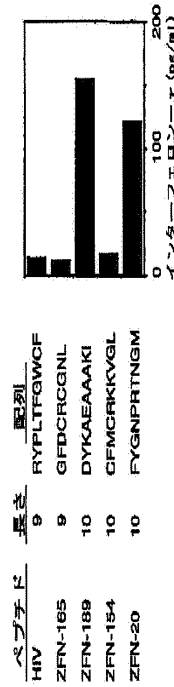
【図12】



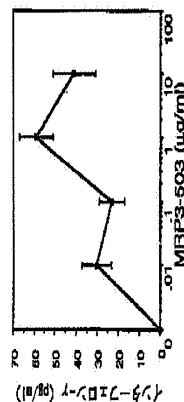
【図14】



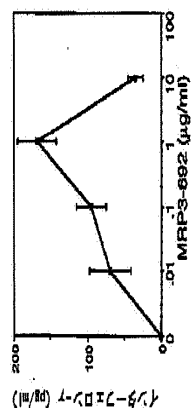
【図15】



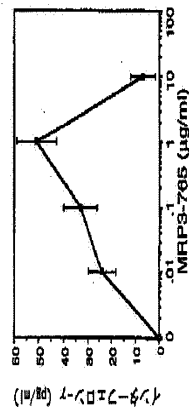
【図16】



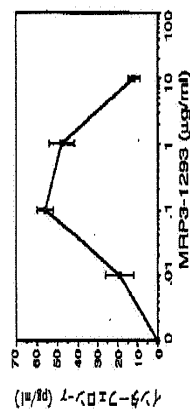
【図17】



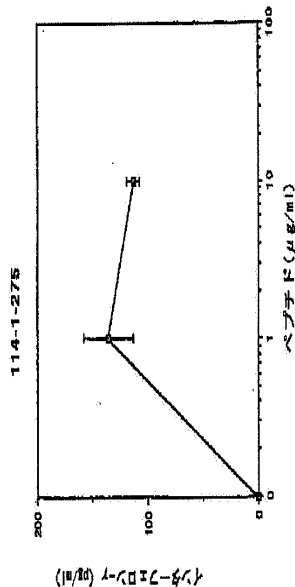
【図18】



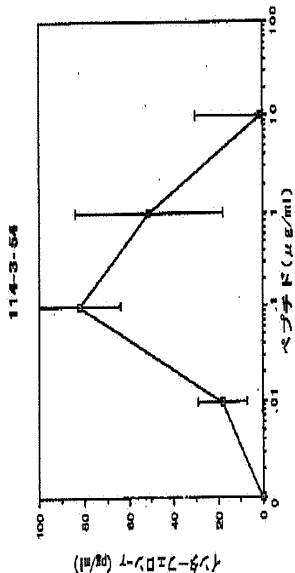
【図19】



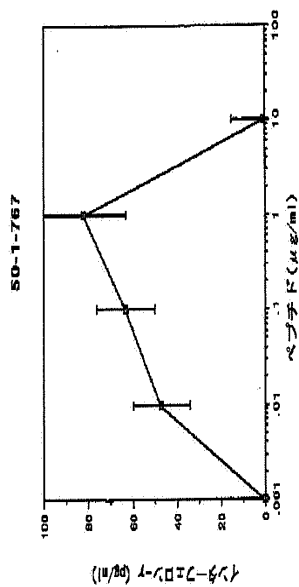
【図20】



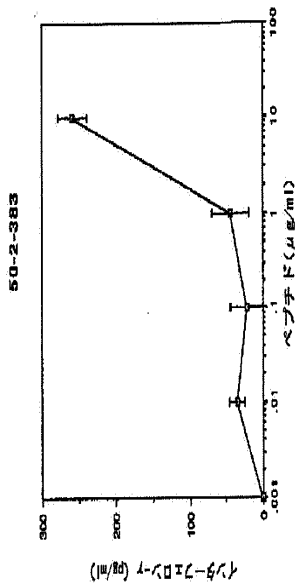
【図21】



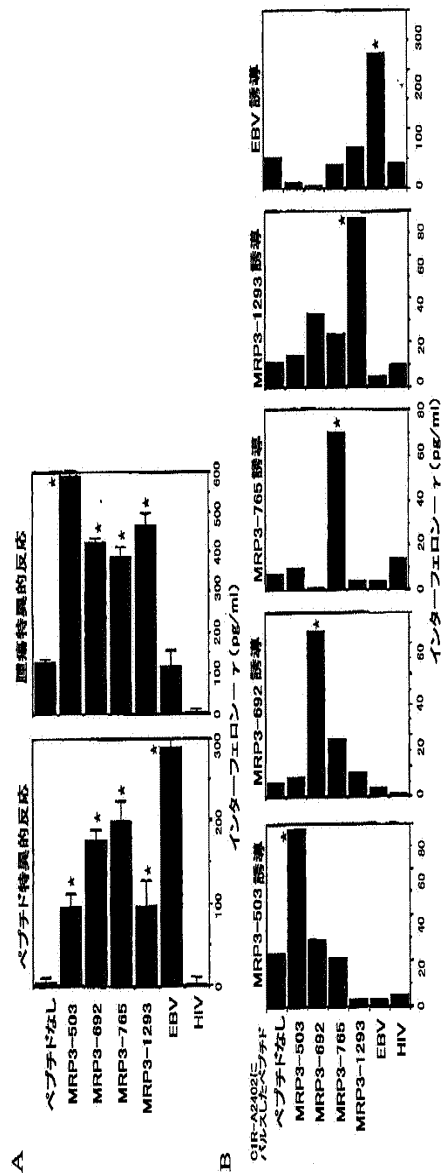
【図22】



【図23】

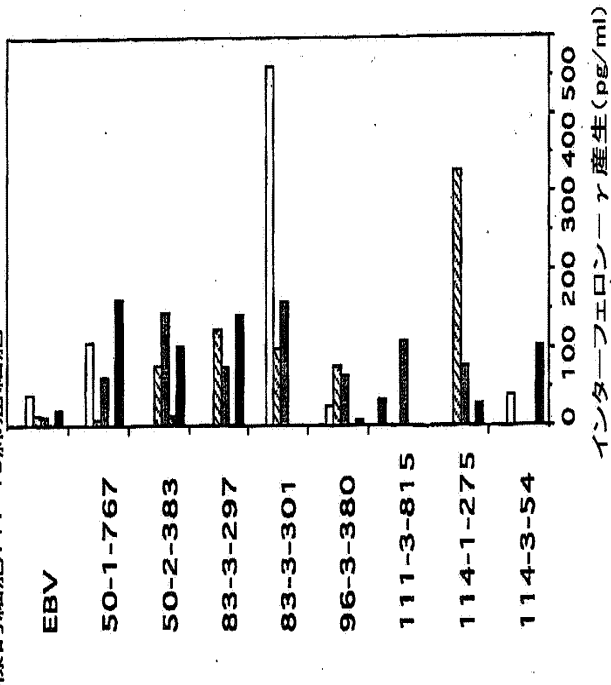


【図28】

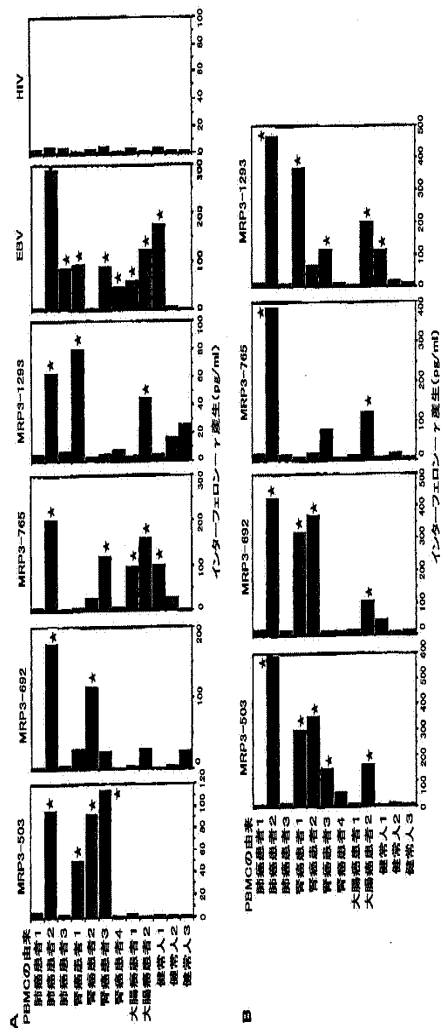


【☒ 25】

エフエクタ—細胞—細胞：肺癌患者PBMC
標的細胞：11-18肺癌細胞

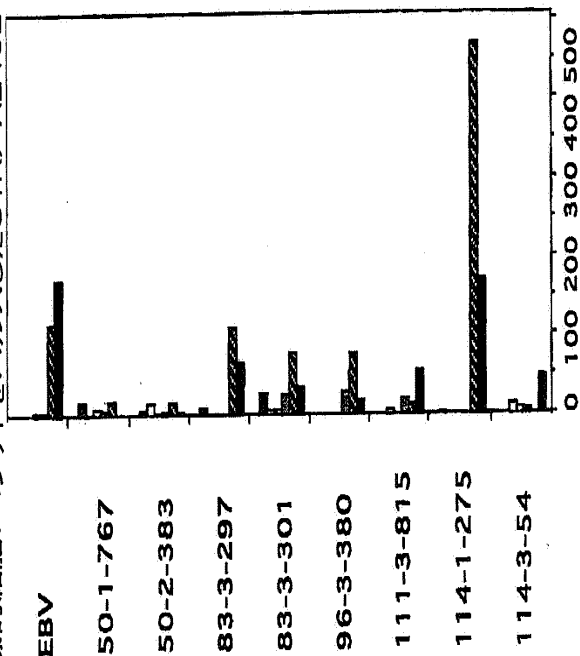


【29】



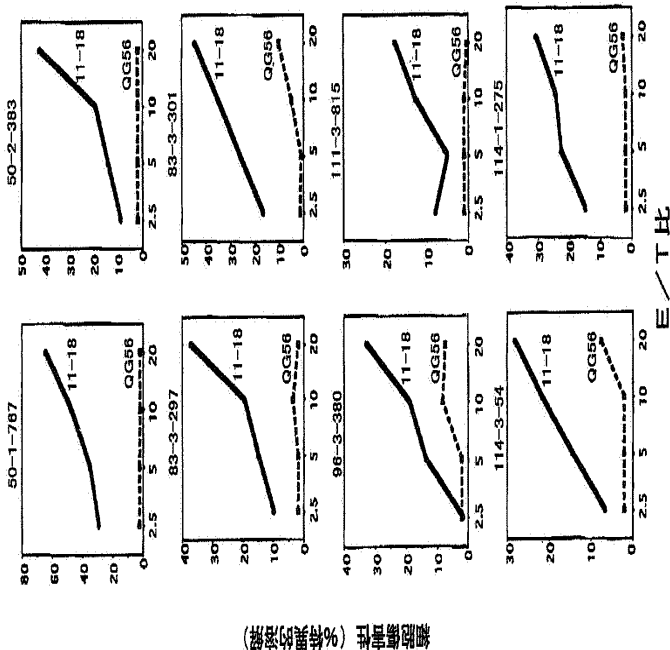
【図 26】

エフェクター細胞: 健康人PBMC
標的細胞: ペプチドをパルスしたC1R/A2402



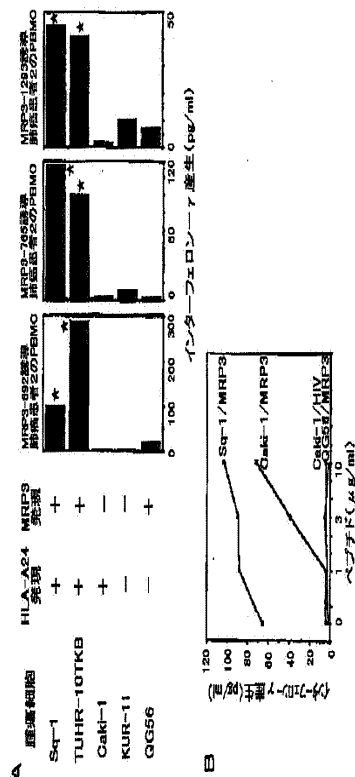
インターフェロンのγ 産生 (pg/ml)

【図 27】

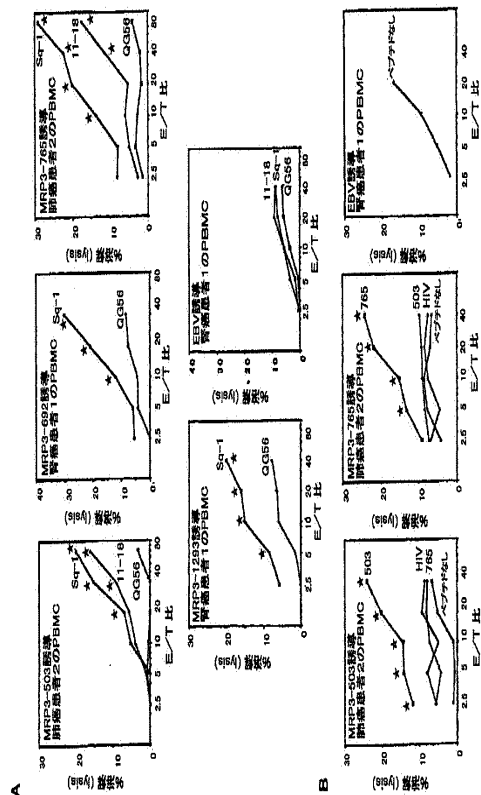


E/T 比

【図 31】



【図30】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷
A 61 P 35/00
C 07 K 14/47
16/30
C 12 N 1/15
1/19
1/21
5/10
C 12 P 21/02
C 12 Q 1/68
G 01 N 33/15
33/50
33/53
33/566
33/574

識別記号

F I
C 07 K 14/47
16/30
C 12 N 1/15
1/19
1/21
C 12 P 21/02
C 12 Q 1/68
G 01 N 33/15
33/50
33/53
33/566
33/574
C 12 N 15/00
5/00

テ-マ-コード (参考)

4 C 08 4
4 C 08 5
4 C 08 7
4 H 04 5

C
Z
Z
Z
D
M

Z N A A
A

F タ一△(参考)

2G045 AA25 AA40 BA11 BB50 DA12
 DA13 DA14 DA36 FBO2 FBO3
 4B024 AA01 AA11 BA36 CA04 CA09
 CA20 DAO2 DAO3 EAO4 GA13
 HA11 HA13 HA14 HA17
 4B063 QA01 QA05 QQ21 QQ41 QQ43
 QQ53 QQ79 QQ89 QR08 QR32
 QR35 QR40 QR42 QR56 QR62
 QR77 QR80 QS16 QS25 QS31
 QS34 QX02 QX10
 4B064 AG31 CA01 CA10 CA19 CC01
 CC24 DAO5 DA14
 4B065 AA01X AA58X AA72X AA90X
 AA93Y AA94X AB01 AC14
 BAO2 BAO5 BA30 BD50 CA24
 CA45 CA46
 4C084 AA13 NA14 ZB262
 4C085 AA03 BB31 CC03 CC22 DD62
 4C087 BC83 CA12 NA14 ZB26
 4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 CA40
 DA75 DA86 EA28 EA51 FA20
 FA71 FA74